

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
- Oskar-Helene-Heim -
Direktor: Professor Dr. med. Alfred N. Witt

Über den Ausfall von Latex-Testen bei entzünd-
lichen, degenerativen und stoffwechselbedingten
Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Robert L u t h e r
aus Berlin

1963

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin

- Oskar-Helene-Heim -

Direktor: Professor Dr.med. Alfred N. W i t t

Über den Ausfall von Latex-Testen bei entzünd-
lichen, degenerativen und stoffwechselbedingten
Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Robert L u t h e r

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard S c h m i d t

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Horst C o t t a

Korreferent: Professor Dr. med. Gotthard S c h e t t l e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 25. Juni 1963

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

Natur und Nachweismethoden von "Rheumafaktor" und "C-reaktivem Protein"	1
Problemstellung	6

B. Krankengut und Methodik

Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes.	7
Versuchsanordnung	7

C. Ergebnisse

Ausfälle der CRP-Tests	9
Ausfälle der RF-Tests	12
Anamnestische und klinische Daten zu den regelwidrigen RF-Testergebnissen	13
Anamnestische und klinische Daten zu den regelwidrigen CRP-Testergebnissen	20

D. Diskussion

Vor- und Nachteile der gebräuchlichen RF- und CRP-Nachweismethoden	31
Bewertung der Latex-Tropfentests	36
Besprechung der einzelnen Latex-RF-Tropfen- testergebnisse	40
Diskussion der ermittelten Latex-CRP- Tropfentestergebnisse	47

E. Zusammenfassung

61

F. Literaturverzeichnis

I - VI

A. Einleitung:

Zur Diagnose und Differentialdiagnose rheumatischer Erkrankungen und zur Feststellung deren Aktivitätsgrad werden heute in verstärktem Maße serologische Testmethoden herangezogen, u.a. auch der Nachweis zweier Serum-Eiweißfraktionen, nämlich der des Rheumafaktors-RF- und der des C-reaktiven Proteins -CRP-, des "wahrscheinlich feinsten Indikators für die Aktivität eines rheumatischen Prozesses, den wir bis heute kennen". (A n d e r s o n und Mc C a r t y)

Beim RF (Rheumafaktor) handelt es sich um einen thermostabilen Serumbestandteil, von dem noch nicht nachgewiesen werden konnte, ob es sich um einen Antikörper (erwandert bei der Elektrophorese nicht mit den Gammaglobulinen) oder um ein Antigen handelt. Bekannt jedoch ist, daß der RF sensibilisierte Schafblutkörperchen agglutiniert.

Über den RF sagen W ö h l e r , M ü l l e r und H o f f m a n n, daß langfristige Untersuchungen "zur Aufdeckung eines Eiweißkörpers, der heute als einer der Charakteristika der primär chronischen Polyarthritits angesehen und daher als Rheumafaktor bezeichnet wird" führten. Sie schätzen besonders den Nachweis dieses Eiweißkörpers als Differentialdiagnosticum gegenüber anderen klinisch ähn-

lichen Krankheitsbildern sehr hoch ein. Nach P l o t z und S i n g e r wird der RF in 71,3% aller primär chronischen Polyarthritiden gefunden. Allerdings werden RF-positive Ergebnisse nach T a m p i e r i und R o v e s - c a l l i bei Tuberkulose und Lues, nach D r e s n e r und T r o m b l y sowie H a r t e r und D i c k g i e s - s e r und auch nach H i l l e b r a n d bei Hepatitiden und Lebercirrhosen gesehen. Vereinzelt zeichnen sich auch maligne Tumoren durch diesen Eiweißkörper aus, (M ü l l e r) ebenso nach H a r t e r und D i c k g i e s s e r chronische Glomerulonephritiden. Um nachzuweisen, ob ein auftretender RF nicht etwa durch eine Hepatoathie bedingt ist, sollten nach H i l l e b r a n d hierbei gleichzeitig Leberproben durchgeführt werden.

Das CRP (C-reaktives Protein) oder auch Akutes-Phasen-Protein ist ein Eiweißkörper, der im akuten Stadium verschiedener Erkrankungen im menschlichen Serum gefunden wird und in Anwesenheit von Ca-Ionen eine Verbindung mit dem C-Poly-Saccharid von Pneumokokken eingeht. Es wird angenommen, daß es sich um ein Lipoprotein handelt, das nach immunoelektrophoretischen Untersuchungen von M i e s c h e r und V o r l ä n d e r den Gammaglobulinen zugeordnet wird. Das CRP ist thermolabil und zeigt Antigen-Charakter, d.h. es ruft die Bildung von Antikörpern hervor. Immunelektrophoretische Untersuchungen im Agarmilieu zeigen dagegen Zugehörigkeit zu den Beta-1-Globulinen (M ü l l e r ,

K l e i n e und M a t t h e s) Wie der Name für CRP = "akutes Phasenprotein" schon andeutet, findet sich dieser Eiweißkörper während akuter Stadien pathologischer Vorgänge als charakteristisches Zeichen. Y o c u m und D ö r n e r und auch M o n d a n i fanden positive Ausfälle kurzfristig nach Operationen, bei Herz- und Lungeninfarkten, bei Neoplasmen und auch akuten Infektionskrankheiten. Der positive Ausfall von CRP bei Herzinfarkten wird von M i e h l k e sowie R o a n t r e e und R a n z bestätigt. Ebenfalls positive Ergebnisse können nach R o a n t r e e und R a n z Virusinfektionen, Leukosen und Morbus Kahler liefern. V e s t und M a r t i, ebenso wie R o a n t r e e und R a n z fanden das CRP gelegentlich bei akuten Prozessen von Lungen- und Abdominaltuberkulose, G a u t i e r und V e s t besprechen positiven Ausfall bei Viruserkrankungen und Glomerulonephritiden. Nach S c h w a r z erfolgt ein positiver Testausfall bei allen Pneumo-, Staphylo- und Streptokokkenkrankungen sowie bei rheumatischem Fieber und Gelenkrheumatismus. Außerdem findet sich das CRP nach Angaben mehrerer Autoren häufig bei Pharyngitis, Laryngitis, Tonsillitis und Bronchitis sowie bei Pneumonien bis zur Krisis.

Diese bisherigen Zusammenstellungen über RF und CRP zeigen, daß beide Proteine nicht als spezifisch für die primär chronische Polyarthrits angesehen werden können.

Zum Nachweis dieser beiden Proteine sind als gebräuchlichste Reaktionen folgende Tests zu nennen:

- 1.) Die Hämagglutinationsreaktion nach W a a l e r - R o s e auf den RF, der auf der Möglichkeit dieses Proteins aufgebaut ist, Schaf- bzw. Hammelerythrocyten, die Antikörperbeladen sind, zur Agglutination zu bringen.
- 2.) Die Hämagglutinationsreaktion mit papainisierten menschlichen Blutkörperchen der Gruppe O. (in der Ausführung wie der W a a l e r - R o s e -Test, nur daß anstatt sensibilisierter Schaf-Erythrocyten papainisierte - d.h. mit einer Proteinase aus dem Milchsafte der Frucht des Melonenbaumes vorbehandelte - menschliche Blutkörperchen zur Agglutination gebracht werden.)
- 3.) Eine Hämagglutinationsmethode (S v a r t z und S c h l o s s m a n n) mit Schaf-Erythrocyten, bei der der RF mit Hilfe von Ammonium-Sulfat (NH_4)₂SO₄ von agglutinationshemmenden Substanzen getrennt wird und damit eine bessere Agglutination erreicht wird.
- 4.) Eine Agglutinationsreaktion mit Gelenkpunktat, bei der durch Zugabe von Hyaluronidase die im Punktat vorhandene Hyaluronsäure abgebaut wird und der RF eine deutlichere Agglutination zeigt. (T i c h y)
- 5.) Der Streptokokken-Hämagglutinationstest. Ausgehend von der Erkenntnis, daß gewisse Polysaccharide grampositiver Kokken eine besondere Affinität zu Erythrocyten haben, führt man einen Test durch, bei dem Rheumatiker-Serum auf mit Streptokokkenfiltrat behandelte Erythrocyten einwirkt und eine Agglutination hervorruft. Hierbei werden menschliche Erythrocyten der Gruppe O verwendet.
- 6.) Der Bentonit-Test (Bleicherde) bei dem anstelle sensibilisierter Schaf-Erythrocyten makromolekulares kolloidales, mit Gamma-Globulin beladenes Bentonit verwendet wird. (B o z i c e v i c h)
- 7.) Der Agglutinations-Hemmungstest fußt auf der Tatsache, daß die Euglobulin-Fraktion von Nichtrheumatiker-Serum mit verdünntem Rheumatiker-Serum zusammengebracht eine Hemmung der Agglutination bedingt, weil sich in jeder Euglobulinfraktion von Seren gesunder Menschen ein Hemmfaktor befindet. Zur Agglutination werden auch hier sensibilisierte Schafbluterythrocyten verwendet.

- 8.) Die Gammaglobulinreaktion stellt eine Abwandlung des W a a l e r - R o s e - Tests dar, in dem zu dem zu untersuchenden Serum Schafbluterythrocyten gegeben werden, die mit menschlichen Gammaglobulin sensibilisiert wurden. Die so vorbehandelten Erythrocyten zeigen eine Reaktion mit dem RF.
- 9.) Die Grenzschichtreaktion, bei der die Antigen-Antikörper-Reaktion optisch sichtbar gemacht wird. Hierbei wird ein von einer Lichtquelle durch ein Linsensystem geleiteter Lichtstrahl im Falle einer Reaktion des RF-haltigen Serums mit dem Gammaglobulin von seiner gradlinigen Fortpflanzung abgelenkt; es kommt zu Streulicht. An der Intensität der Lichtstreuung kann die Quantität der Aggregatbildung gemessen werden.
- 10.) Der Latex-Fixationstest nach P l o t z und S i n g e r, bei dem als Indikator statt Schafblutkörperchen Latexpartikel und statt Anti-Schafblutkörper- Kaninchen-Serum Gammaglobulin verwendet wird. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß eine stets gleiche Substanz statt der Schafblutkörperchen verwendet wird und daß dadurch eine Fehlerquelle durch Erythrocyten verschiedener Tiere, deren Blutkörperchen für den Test gebraucht werden, vermieden wird.

Die bekanntesten Modifikationen dieses Tests sind:

- a) der Heparinisierte Latex-Test (es kommt zu einer Vergrößerung der Angriffsfläche der Latexpartikel mit dem RF.) und
- b) der Periston-Latex-Test. Mit dem Periston soll eine etwaig auftretende Agglutinationshemmfraction aus dem Serum eliminiert werden.

Das CRP kann bisher auf folgende Weise nachgewiesen werden:

- 1.) Präzipitation des CRP des Patientenserums von Antikörpern aus Kaninchen Serum.
- 2.) Präzipitation in einem Ringtest mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken.

Neben diesen Methoden zum Nachweis von CRP von RF gibt es auch noch die Möglichkeit eines Schnelltests (eine von Mc C o y abgewandelte Methode der Versuchsanordnung von S i n g e r und P l o t z), der innerhalb weniger Minuten

in jedem Labor durchgeführt werden kann, um diese Stoffe nachzuweisen. Als Testsubstanzen dienen in diesem Falle Latëxsuspensionen, die mit entsprechenden spezifischen Antigenen- bzw. Antikörpern beladen sind. Latex stellt ein bei der synthetischen Gummierstellung abfallendes Zwischenprodukt dar; die verwendeten Latexpartikel haben eine Größe von 0,77 bis 0,81 μ . Chemisch handelt es sich um Polyvinyltoluenteilchen.

Da man sowohl den RF als auch das CRP mit diesem Test auf Latexbasis nachweisen kann, ist der Begriff "Latextest", der bisher nur in Verbindung "RF" gebräuchlich war, irreführend, denn Latex stellt nur eine Trägersubstanz dar und nur die Beladung allein ist entscheidend.

Ziel dieser Arbeit ist, mit Hilfe dieser beiden erwähnten Schnelltestmethoden an einem unausgewählten Patientengut einer orthopädischen Klinik die Spezifität dieser Tests für die Rheumadiagnostik zu überprüfen. Berücksichtigt wurden dabei neben den eigentlichen rheumatischen Erkrankungen (primär und sekundär chronische Polyarthritiden) chronisch-entzündliche, rein degenerative und stoffwechselbedingte Skeletterkrankungen.

B. Krankengut und Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ca. 200 Patienten auf den Ausfall von CRP- und RF-Testen untersucht. Dabei wurden primär und sekundär chronische Polyarthritiden, Morbus Bechterew, akute Tuberkulose und deren Restzustände, Osteomyelitis, degenerative Gelenk- und degenerative Wirbelsäulenerkrankungen sowie calcipenische Osteopathien verglichen.

Die Einordnung der Untersuchten in einer der vorgenannten Gruppen erfolgte ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten und nach den in den betreffenden Krankengeschichten angegebenen Diagnosen.

Bei Ausführung der Tests wurde folgendermaßen vorgegangen:

Dem betreffenden nüchternen Patienten werden 10 ml Blut aus einer Vene entnommen; das Blut wird je nach Umdrehungszahl 5 - 10 Minuten zentrifugiert und das Serum abpipettiert.

Zur Bestimmung des RF wird ein Teil des zu untersuchenden Serums mit einem Glykokoll-Natriumchlorid-Puffer von pH 8,2 im Verhältnis 1:20 vermischt. Von diesem verdünnten Serum wird ein Tropfen mit einem Tropfen Latex-RF-Reagenz auf einem Objektträger versetzt und unter Umrühren mit einem Glasstab gut vermischt. Bei Anwesenheit des RF im Serum des Pat. erfolgt innerhalb von 1 - 3 Minuten eine Agglutination des Latex-Partikel, die man auf dem Objektträger gegen dunklen Untergrund mit bloßem Auge gut wahrnehmen kann.

Zur genaueren Kontrolle und zum Vergleich läßt man je einen Versuch mit positivem und negativem Standardserum mitlaufen. Agglutinationsreaktionen, die n jenseits der 3-Minutengrenze auftreten, dürfen nicht spezifisch auf

RF-Anwesenheit gedeutet werden, da auch unspezifische Reaktionen bei längerer Versuchsdauer positive Ergebnisse (Agglutination) liefern können.

Zur Darstellung der CRP-Reaktion wird das Serum nicht mit einer Pufferlösung versetzt. Hierbei wird ein Tropfen unverdünntes Pat.-Serum mit einem Tropfen Latex-CRP-Reagenz auf einem Objektträger unter Umrühren mit einem Glasstab gut vermischt und die Reaktion nach drei bis fünf Minuten abgelesen. Zur quantitativen Abgrenzung der Reaktion kann das Serum des Pat. in verschiedenen Verdünnungen verwendet werden. Hierfür wird je ein Tropfen des zu untersuchenden Serums mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%ige NaCl) im Verhältnis 1:2, 1:4, 1:6 usw. verdünnt und mit einem Tropfen Latex-CRP-Reagenz vermengt. Die Serumverdünnung, die noch eine positive Reaktion (Agglutination) zeigt, wird angegeben; unspezifische Reaktionen, die jenseits der 5-Minuten-Grenze auftreten können, erfordern bei der Latex-CRP-Reaktion eine Zeitkontrolle. Positive Reaktionen, die sich nach mehr als 5 Minuten kundtun, dürfen nicht mehr als CRP-Positiv gewertet werden.

Verwendet wurden bei dieser Arbeit Latex-RF-Reagenz "Behringwerke" und Latex-CRP-Reagenz "Behringwerke".xx)

xx) Den Behringwerken danken wir für die kostenlose Übereignung der Seren.

C. Ergebnisse

Wie schon dargelegt, stellt das CRP kein spezifisches Protein für akute entzündliche Prozesse dar, erst recht nicht für akute rheumatische Geschehnisse; denn es ergibt, wie oben beschrieben, auch bei anderen, in keinem Zusammenhang mit akuten entzündlichen Erkrankungen stehenden Krankheitsbildern einen positiven Ausfall.

(Y o c u m und D ö r n e r, M o n d a n i, M i e h l k e, R o a n t r e e und R a n z, V e s t und M a r t i, G a u t i e r und V e s t, S c h w a r z)

Welchen Sinn hat unter solchen Voraussetzungen nun eigentlich der CRP-Nachweis in der Klinik und in der Praxis?

Um diese Frage zu beantworten, geben wir zunächst eine Übersichtstabelle über den Ausfall des Tests am vorgeannten Krankengut.

Ausfall des CRP - Schnelltests bei:

	Zahl der Fälle	davon positiv
Polyarthrititis, prim. chron.	19	14
sec. chron.	24	3
Tuberkulose, akuter Prozess	10	8
Restzustand	17	0
Osteomyelitis, akuter Prozess	3	3
Restzustand	3	0
Degenerative Gelenkerkrankungen	50	0
Degenerative Wirbelsäulen- Erkrankungen		
Osteochondrosen	22	2
Ischialgien	14	0
Spondylosen	12	2
Spondylosynthesis	2	0
M. Scheuermann	8	0
Calcipenische Osteopathien		
Osteoporose	8	0
Osteomalacie	2	0
Morbus Bechterew	11	2

Auffällig bei Betrachtung der Tabelle ist:

1. mit den höchsten Ausfall an CRP positiven Reaktionen hat prozentual die primär chronische Polyarthrititis mit 76,3%,
2. während dazu im Vergleich die sec. chron. Polyarthr. nur einen auffallend niedrigen Ausfall an CRP positiven Reaktionen zeigt (10,7%).
3. ist die Tatsache besonders bemerkenswert, daß 80% der aktiven Tuberkulosen einen pos. Ausfall zeigen, während sämtliche Restzustände nach Knochentuberkulose CRP-negativ sind.
4. daß man bei den degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen (bei 58 untersuchten Fällen in 6,8%) sowie den calcipenischen Osteopathien vereinzelt einen positiven Ausfall des CRP findet, dem aber im Einzelnen nachgegangen werden muß, wenn man die Unspezifität der Methode bedenkt.
5. daß bei 50 klinisch degenerativen Gelenkerkrankungen sich kein einziges positives CRP zeigte.

Ehe wir zu einer weiteren kritischen Auswertung der vorliegenden Tabelle kommen, wobei wir uns speziell den positiven Testausfällen bei den degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen und dem Morbus Bechterew zuwenden wollen, seien zunächst, ebenfalls tabellarisch, die Ergebnisse des Latex - RF - Tests dargestellt:

Ausfall des Latex - RF - Schnelltests:

	Zahl der Fälle	davon positiv
Polyarthrititis, prim. chron.	19	19
sec. chron.	24	2
Tuberkulose, akuter Prozess	10	1
Restzustand	17	0
Osteomyelitis, akuter Prozess	3	0
Restzustand	3	0
Degenerative Gelenkerkrankungen	50	0
Degenerative Wirbelsäulen- Erkrankungen		
Osteochondrosen	22	2
Ischialgien	14	0
Spondylosen	12	1
Spondylosysthesis	2	0
M. Scheuermann	8	1
Calcipenische Osteopathien		
Osteoporose	8	0
Osteomalacie	2	0
Morbus Bechterew	11	0

Sämtliche klinisch diagnostizierten Fälle von primär chronischer Polyarthritidis des uns zur Verfügung stehenden Krankengutes zeigten einen positiven Testausfall. Da es sich in der vorliegenden Zusammenstellung nur um 19 Fälle von prim. chron. Polyarthr. handelt, läßt sich über die Trefferquote des angewendeten Tests bei dieser Erkrankung keine bindende Prozentzahl angeben. Soviel darf man aber wohl sagen, daß der angewendete Test bei einer von uns an diesen wenigen Fällen ermittelten Trefferquote von 100% bei seinen sonstigen Vorteilen in Bezug auf Zeitersparnis und Ersparnis an techn. Aufwand bei leichter Durchführbarkeit für Klinik und Praxis durchaus als wesentliches Kriterium herangezogen werden sollte. Auffallend an dieser zweiten Tabelle ist weiterhin, daß 2 Patienten, die unter der Rubrik "sec. chron. Polyarthritidis" eingereiht sind, einen positiven RF-Nachweis ergeben. Deshalb sollen hier die aus dem Rahmen fallenden RF-Ergebnisse zuerst besprochen werden.

Bei einem dieser Patienten handelt es sich um eine 31-jährige Frau, in deren Familienanamnese schon Polyarthritidis aufgetreten sei, die als Kinderkrankheiten Masern, Scharlach und Windpocken angibt, als 12-jährige eine Cholecystitis durchmachte, bei der mehrere Zähne saniert wurden und die als 28-jährige erstmalig rheumat. Beschwerden in beiden Handgelenken und kurze Zeit später auch in den Fingergelenken bemerkte. Ohne Behandlung verschwanden diese Beschwerden und traten 30-jährig wiederum in den Fingergelenken auf. Bald darauf wurden beide Kniegelenke, dann der rechte Ellenbogen, Schulter- und linkes Kniegelenk und folgend die Sternoclaviculargelenke befallen.

Die Patientin bot jetzt ein Bild mit Schwellung beider Handgelenke und spindeligter Auftreibung der Fingergelenke, wobei die Beweglichkeit im linken Handgelenk bei sonst normalen Gelenkbefunden stark herabgesetzt war. Am Tage des RF-Tests betrug die Senkung 2/7, das Blutbild lag im Bereich der Norm, auch der Urinstatus zeigte keine Besonderheiten. Serologisch wurden ein positiver RF, ein negatives CRP und ein Antistreptolysintiter von 25 ASE/ccm Serum gefunden. Dabei ist bemerkenswert, daß die Patientin seit mehreren Wochen mit hohen Steroiddosen (Urbason) behandelt wurde.

Aus dieser Anamnese und den derzeitigen Befunden ergibt sich ein Krankheitsbild, das nach Scharlach, frühem Eintrittsalter und Cholecystitis zunächst wohl der sekundär chronischen Polyarthrititis zuzurechnen ist, so daß dieser Fall in der Klinik unter dieser Diagnose geführt wird und so in die betreffende Rubrik der Tabelle 2 eingeordnet ist. Nach der aus der Familienanamnese bekannten Polyarthrititis und den vorliegenden serologischen Befunden aber wird man diese Diagnose bezweifeln müssen. Speziell fand sich auch bei stationärer Einweisung der Patientin kein erhöhter AST (ASR 25 E) wie es für eine sekundär chronische Polyarthrititis mit derart akutem klinischen Geschehen verlangt werden müßte. Wir werden also hier eine primär chronische Polyarthrititis annehmen müssen. Die scheinbare Diskrepanz dürfte auf diese Weise erklärt sein.

Bei der zweiten Patientin der RF-positiven sekundär chronischen Polyarthritiden handelt es sich um eine 54-jährige Patientin, die als Kleinkind an Scharlach, Masern, Diphtherie, Pertussis, Mumps und rezidivierenden Anginen erkrankte. 40-jährig traten erstmalig Schwellungszustände und Schmerzen an den Hand- und Fingergelenken beiderseits und an Knie- und Fußgelenken auf. 41-jährig und 43-jährig stand die Patientin in stationärer Behandlung und konnte unter

Decortin und Resochin-Gaben ein besseres Bewegungsmaß erreichen. Jetzt finden sich der III.Finger rechts und der III. und IV.Finger links in starker Beugung im Mittelgelenk bei überstreckten Endgelenken. Faustschluß ist nicht möglich. Ellenbogen- und Schultergelenke sind frei. Die Beinbeugung im Hüftgelenk beträgt beiderseits bis 90°, die Kniegelenke sind verdickt und druckschmerzhaft, aber nicht bewegungseingeschränkt; die Sprunggelenke sind annähernd frei beweglich, die Zehenbeweglichkeit ist fast aufgehoben. Blutbild und Urinstatus lagen im Bereich der Norm, CRP war negativ bei einer Senkung von 120/138. An weiteren serologischen Untersuchungen lag noch Folgendes vor: Thymol 7,0 E; Takata Ara 40 mg%, Bilirubinspiegel 1,2 mg%, Rest-N 40 mg%.

Diese Werte lassen auf eine Leberparenchymschädigung schließen. Da bei einer Hepatopathie die Eiweißwerte nicht im Bereich der Norm liegen, sondern der Albumin-Globulin-Quotient verschoben ist, darf somit der RF-positiven Reaktion in diesem Falle keine endgültige Bedeutung beigemessen werden. (H i l l e b r a n d)

Kurz vor Fertigstellung dieser Arbeit ist die Patientin verstorben. Das Sektionsergebnis erbrachte Polyarthrititis und ausgeprägte Lebercirrhose.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei beiden besprochenen Krankheitsbildern die Diagnose "sekundär chronische Polyarthrititis" nicht zu Recht besteht. Man wird diese beiden Fälle mit größter Wahrscheinlichkeit den primär chronischen Polyarthritiden zuordnen müssen. Damit wäre auch die Diskrepanz zwischen Diagnose und RF-Reaktionsausfall geklärt.

Nach Diskussion dieser beiden RF positiven Krankheitsbilder sollen nun anschließend die übrigen aus dem Rahmen fallenden Ergebnisse der Tabelle 2 besprochen werden.

Unter den aktiven Prozessen der Tuberkulose findet sich ebenfalls eine RF positive Patientin, die - jetzt 60-j. - als KK. Masern und Rachitis angab, 25-jährig eine Abrasio wegen starker Dauerblutungen durchführen ließ und 46-jährig erstmalig Gelenksbeschwerden im rechten Kniegelenk hatte, die seinerzeit als arthrotisch bedingt angesehen und mit Kurzweile behandelt wurden. Die Patientin suchte wegen ihrer von Zeit zu Zeit zunehmenden Beschwerden in den folgenden Jahren ein Krankenhaus auf und wurde dort ambulant behandelt.

Bei einer BSR von 20/60, einer geringgradigen Leukocytose und einer deutlichen Hyperthermie ohne Rötung über dem rechten Kniegelenk ergab sich röntgenologisch bei jetziger stationärer Behandlung folgendes Bild:

Verbreiteter Kapselschatten, verschmälertes Gelenkspalt und Atrophie der beteiligten Knochen mit randständigen Knochendefekten. - Bei einer mit dem Gelenkpunktat durchgeführten Hohnkultur mit negativem Ergebnis wurde die Patientin auf Grund des klinischen Befundes und der Röntgenbilder als akuter tuberkulöser Prozess geführt. Die erstellten Seroreaktionen auf Lues zeigten ebenfalls einen negativen Ausfall.

Zur Bewertung dieses Falles läßt sich anführen, daß die dargestellten Röntgenbilder eindeutige diagnostische Schlüsse auf einen tuberkulösen Prozess zulassen. Der positive Ausfall der RF-Reaktion erscheint in diesem Fall nicht klar. Der Versuch einer Abklärung wird in der Diskussion unternommen.

Bei einer der beiden unter Osteochondrose eingereihten RF-positiven Patienten handelt es sich um eine jetzt 53-jährige Frau mit klinisch und röntgenologisch gesicherten typischen osteochondrotischen Erscheinungen besonders im oberen HWS- und unteren LWS-Bereich mit Blockwirbelbildung zwischen C₅ und C₆ und Pseudospondylolisthesis bei C₆/7. 22-jährig litt die Patientin etwa ein Jahr an Bewegungsschmerzen und Schwellungszuständen aller Zehengelenke, die auf eine ihr unbekannte Behandlung verschwanden und seither nie mehr aufgetreten sind. 44-jährig hatte sie aus einer heute nicht mehr eruierbaren Ursache eine

Wertheim'sche Operation, 48-jährig einen starken Kniegelenkserguß rechts, für den nach ihren Angaben kein Trauma auslösend war.- Neben den oben beschriebenen Befunden fanden wir serologisch einen Takata Ara von 100 mg%, einen Thymoltest von ++ bis +++; die Elektrophorese zeigte bei einem erhöhten Gesamteiweiß von 9,2 g% eine Abnahme der Albumine auf 43,7 und eine Erhöhung der Betaglobuline auf 19,5 und der Gammaglobuline auf 17,3.

Nach diesen serologischen Befunden handelt es sich bei der Patientin neben der gesicherten Osteochondrose um eine Lebercirrhose, die ausgedehnt, aber nicht dekompensiert ist. Allerdings kann man nach dem klinischen Bild und der Anamnese, die Beschwerden in Zehen-, Knie und WS-Gelenken zeigt, eine primär chronische Polyarthrit nicht mit Sicherheit ausschließen, zumal auch der Thymoltest bei Polyarthrit positive Ergebnisse liefert (H e i l m e y e r). Nach der 44-jähr. durchgeführten Wertheim'schen Operation muß bei der jetzt 53-jährigen Pat. bei diesem Elektrophoreseergebnis auch an Lebermetastasen (Neopl'rezidiv) gedacht werden.

Es bleiben noch drei unbesprochene RF-positive Pat., von denen einer mit der klinischen Diagnose "Morbus Scheuermann", einer mit Spondylosis deformans und einer mit Osteochondrose geführt wurde.

Die an M. Scheuermann erkrankte 19-jährige Patientin läßt weder in der allgemeinen noch in der jetzigen Anamnese einen Rückschluß auf ein rheumatisches Geschehen zu. Als IK gab die Patientin nur Masern und später Hallux valgus-Op. sowie Hammerzehen-Op. am 2. Zeh rechts und am 4. und 5. Zeh links an. Seit dem 12. Lebensjahr hat sie, besonders

bei längerer Belastung, Schmerzen im Bereich der gesamten Wirbelsäule und wurde deshalb bereits zweimal stationär behandelt. Der jetzige klinische Befund ergab Schulter- und Beckengradstand bei BWS-Kyphose und verspannter Nackenmuskulatur, eingeschränkter Rumpfbeuge (FBA 15 cm) und unauffälligem Gangbild. Das Röntgenbild zeigte deutliche Auffaserung fast aller Wirbelkörpergrund- und Deckplatten mit Keildeformierung der Wirbelkörper und Deckplatteneinbrüchen von Th 5 bis Th 10.

Aus diesem klinischen und röntgenologischen Befund läßt sich der positive Ausfall der RF-Reaktion nicht erklären. Es besteht aber immerhin die Möglichkeit, daß die Patientin sich im Stadium einer beginnenden rheumatischen Erkrankung befindet und klinische Befunde erst späterhin faßbar sind. (RF-Nachweis vor klinischer Symptomatik siehe M ü l l e r - E b e r h a r d). Hier ist eine weitere genaue Verlaufskontrolle angezeigt, um dem RF-positiven Ergebnis auf die Spur zu kommen.

Bei der RF-positiven Spondylosis deformans handelt es sich um eine jetzt 60-jährige Patientin, die 1924 eine Schwangerschaftseklampsie, 1947 eine Otitis media beiderseits, 1948 eine Nierenkolik und 1956 eine Gelbsucht erlitt und ab 1958 infolge Herz- und Nierenerkrankungen mit starken Oedemen beider unterer Extremitäten in ärztlicher Behandlung stand.

Für diese Patientin, die jetzt keine Beschwerden im Sinne einer chronischen Polyarthritidis zeigt, gilt das gleiche wie bei den weiter oben aufgeführten Patienten, daß bei einer Dysproteinaemie, wir fanden durch Elektrophorese Albuminverminderung und Vermehrung der Alpha-II- und Beta-Globuline, der Ausfall eines Tests, der auf einem

bestimmten Globulin beruht, nicht mit absoluter Sicherheit als konkret bezeichnet werden darf. Der positive Ausfall des RF-Tests sollte in diesem Fall ein Anlaß zur Untersuchung der Serumlabilitätsproben sein. Die Herzerkrankung mit systol. Geräuschen über allen Ostien kann man auf einen früheren entzündlichen Prozess beziehen, der im Sinne einer Endocarditis verrucosa rheumatica gedeutet werden kann, wenn man als Primärerkrankung eine Polyarthrititis rheumatica annimmt.- Die Elektrophoresewerte sprechen allerdings für ein akutes entzündliches Geschehen; wir fanden bei Temperaturen um 39°, einer Skg von 27/40 und einem positiven CRP eine doppelseitige basale Pneumonie. Auf Hostamycingaben wurde die CRP-Reaktion (s.u.) schon 2 Tage nach Applikation negativ, während die Temperatur erst 6 Tage nach intensiver Antibiotica-Therapie zur Norm zurückkehrte. Die Skg lag noch 14 Tage nach dem Infekt bei 13/18.

Der RF-positive Testausfall sollte auch in diesem Fall Anlaß zur weiteren genauen Kontrolle des Krankheitsverlaufes sein.

Bei dem letzten in diesem Rahmen zu besprechenden RF-positiven Testergebnis handelt es sich um einen 61-jährigen Patienten mit dem klinischen Bild einer Osteochondrose bei gleichzeitigem Verdacht auf atrophischen Prozess in ponto-cerebellärer Region. Es wurden eine Lumbalgie und Ischialgie beiderseits diagnostiziert, eine allgemeine Osteoporose, eine Osteochondrose der LWS, ein Reizzustand

des rechten Knies bei Coxarthrose beiderseits, eine Gonarthrose rechts sowie eine Ataxie und positive Pyramidenzeichen. Auch aus der allgemeinen Anamnese, bei der KK. nicht erinnerlich sind, 1913 eine Fraktur des Grundgelenks dig. IV rechts, 1948 ein Spontanpneumothorax rechts und 1953 die Entfernung zweier benignen Tumoren aus der rechten Mamma und der linken Hüftpartie angegeben werden, sind keinerlei Rückschlüsse auf die Herkunft der positiven-RF-Reaktion im Serum gegeben.

Die Ätiologie des positiven Testergebnisses ist in diesem Fall nicht klarzulegen. Auch hier bleibt die Möglichkeit einer primär chronischen Polyarthrititis offen und unten zu diskutieren, denn bei diesem polyarthrotischen Prozess ist die Möglichkeit einer ursächlichen Polyarthrititis durchaus gegeben. Wegen der Cerebralsklerose ist eine genauere Anamnese nicht zu erheben.

Nach Besprechung der aus Tabelle 2 hervorgehenden Testergebnisse sollen nun die CRP-Reaktionen beurteilt werden, die mit dem klinischen Befund und der Diagnose nicht auf den ersten Blick vereinbar erscheinen. Eine Orientierung über den Ausfall dieses Tests gab schon Tabelle 1; sie zeigt den höchsten prozentualen Anteil an positiven Reaktionen bei der primär chronischen Polyarthr. und bei floriden tuberkulösen Prozessen. Nur ganz vereinzelt positive Reaktionen zeigten dagegen degenerative Wirbelsäulenerkrankungen und die Spondylarthrititis ankylopoetica. Restzustände einer Tuberkulose, degenerative Gelenkerkrankungen und calcipenische Osteopathien gaben bei dem von uns verwerteten Krankengut in keinem Fall positive CRP-Ergebnisse.

Wie bereits dargelegt, handelt es sich bei dem CRP (C-reaktives Protein oder auch Akutes-Phasen-Protein) um einen Eiweißkörper aus der Gammaglobulinfraktion, der hauptsächlich bei akuten Exacerbationen einer Krankheit oder plötzlichen entzündlichen Geschehnissen auftritt. Der Nachweis des CRP hat der Skg gegenüber den Vorteil, daß er wesentlich schneller akute Zustände anzeigt - d.h. schon positiv reagiert wenn die Skg noch im Bereich der Norm liegt - und auch wesentlich schneller wieder aus dem Serum verschwindet. Somit kann man eine Verschlechterung oder auch ein Abklingen eines Krankheitsbildes sehr viel schneller als an der Kontrolle der Skg erkennen.

Als charakteristisch bei der Besprechung der einzelnen CRP-Reaktionen soll hervorgehoben werden, daß der Ausfall der C-Protein-Reaktion mit der jeweiligen Schwere eines rheumatischen Schubes parallel geht. Zur Demonstration wurde ein Fall aus der Reihe der prim. chron. Polyarthritiden ausgewählt, bei dem sich in typischer Weise ein akuter rheumatischer Schub durch Erhöhung des CRP-Titers und eine Abnahme des Beschwerdebildes - neben der klinischen Symptomatik und dem Ausfall der Skg - durch einen Rückgang der CRP-Konzentration darbietet.

Die Patientin, jetzt 61-jährig, berichtet aus der Familienanamnese über primär chronische Polyarthrititis bei ihrer Mutter und einer Schwester. Aus der eigenen Anamnese wurde folgendes angegeben: 1945 Beginn der rheumat. Erkrankung in den

kleinen Fingergelenken, dann Befall der Sprunggelenke beiderseits und des linken Handgelenks. 1948 Tonsillektomie, Bäderbehandlung, weiterhin Beschwerden in beiden Kniegelenken. Seit 1954 zunehmend Schmerzen Schwellungen und Bewegungseinschränkung der Finger-, Hand- und Kniegelenke. Behandlung mit Cortison. 1955 erfolgte Hospitalisierung. Da es trotz zeitweiliger Prednisolongaben und Unterwasserdruckstrahlmassagen zu zunehmender Bewegungseinschränkung bis zur vollständigen Knieversteifung kam, wurde die Patientin im Jahre 1960 zur Beseitigung der Kniebeugekontraktur stationär aufgenommen.

Der damalige Befund war: Hand-, Schulter- und Ellenbogengelenke nurmehr geringgradig beweglich, ulnare Deviation der Finger, kein Faustschluß möglich; Beine im Hüftgelenk frei beweglich, Kniegelenke zwischen 80° und 120° beweglich.

Die Patientin wurde mit Butazolidin, Hostacortin, Rheumasan-Wattepackungen für die Armgelenke, Salhumbädern und Knöchellaschenextension behandelt. Auch diese intensive Therapie brachte neben der krankengymnastischen Behandlung keine wesentliche Besserung. Es wurde daher (Juli 1960) eine supracondyläre Umstellungsosteotomie beiderseits vorgesehen, die wegen einer akut auftretenden Leukocytose von 15,900 um 4 Tage verschoben wurde. Dann durchgeführt, löste sie bei der Patientin einen schweren rheumatischen Schub aus, der die postoperative Behandlung lange hinauszögerte und den Operationserfolg in Frage stellte. Zuerst traten Beschwerden in beiden Hand-, Finger- und Ellenbogengelenken auf; 1960 Ende September zusätzlich Schmerzen in beiden Schulter- und Hüftgelenken. Am 4. Oktober lag die Skg bei 51/83, der RF war positiv, das CRP 7-fach positiv, die ASR ergab 50 ASE/ccm Serum. Mitte Oktober hatte die Patientin Beschwerden in fast allen großen Gelenken, das CRP wurde 8-fach positiv. Anfang November ging unter spezifischer antirheumatischer Therapie die Skg auf 14/32 und das CRP auf 6-fach positiv zurück, die subjektiven Beschwerden waren geringer. Im Dezember des gleichen Jahres lag die Skg bei 9/25, die Patientin war nahezu beschwerdefrei bei einem 3-fach positiven CRP. Bis zum März 1961 konnte die Patientin durch intensive krankengymnastische Behandlung und hydrotherapeutische Maßnahmen funktionell soweit gebessert werden, daß sie mit Unterstützung wieder gehen konnte. Dann aber traten erneut Schwellungszustände besonders an den Hand- und Fingergelenken mit Bewegungseinschränkung und einer Temperatur von $37,8^{\circ}$, einer Skg von 43/75 und einem 5-fach positiven CRP auf. Bei zunehmenden Beschwerden in den Handgelenken wurde Anfang April 1961 das CRP 7-fach positiv, das Blutbild ergab eine Leukocytose von 10.900 mit geringer Linksverschiebung bei einer Skg von 39/72. Unter verstärkter Triamnicolon-Behandlung (Volon) nahm

das Beschwerdebild ab; gleichzeitig gingen die Skg auf 21/32 und das CRP auf 5-fach positiv zurück, dann weiterhin die Skg auf 18/42 und das CRP auf vierfach positiv. Die Patientin ist relativ frei beweglich geworden und konnte in ambulante Weiterbehandlung entlassen werden.

Aus diesem Fall ergibt sich, daß die CRP-Reaktion ~~sehr~~ viel schneller über ein akut-entzündliches Geschehen Aufschluß geben kann als die Skg. oder der klinische Befund.

Die gefundene Titerhöhe des CRP-Tests entspricht weil mehr dem tatsächlichen Verlauf eines entzündlichen Prozesses als etwa die Beschleunigung oder Verminderung der BSR zum gleichen Zeitpunkt. Auf diese Weise kann man sich auch kurzfristig über ein rheumatisches Schubgeschehen klarwerden. Man kann die Regel aufstellen, daß - wie unten noch genauer beschrieben - eine Steroidtherapie beim Rheumatismus so hoch angesetzt werden muß, daß das CRP negativ wird. In der zweiten Phase der Therapie muß man eine Erhaltungsdosis finden die es erlaubt, das CRP auch negativ zu halten.

Die in Tabelle 1 aufgeführten 5 CRP-negativen primär chronischen Polyarthritiden brauchen nicht im Einzelnen besprochen werden. Es handelt sich in allen 5 Fällen um Krankheitsbilder, bei denen der letzte rheumatische Schub vor längerer Zeit erfolgte und kein akutes Geschehen vorlag. Zwei der aufgeführten Patienten hatten letztmalig Beschwerden vor 6 Jahren, einer vor 3 Jahren und

die restlichen beiden vor 2 und einem Jahr. Unter den sekundär chronischen Polyarthritiden sind drei CRP-positive Reaktionen auffallend, die im einzelnen hier besprochen werden sollen:

Bei dem ersten dieser 3 Patienten handelt es sich um einen 61-jährigen Mann, der an einer chronischen sinusitis maxillaris litt und sich deshalb im Jahre 1960 einer Kieferhöhlenoperation unterzog. Jetzt beitet er 3-fach positives CRP, negativen RF, eine BSR von 40/58 und eine Leukocytose von 16.200 bei sonst unauffälligem Blutbild. Diese sinusitis wurde für den primären Streptokokkenherd - durch den das rheumatische Krankheitsbild ausgelöst wurde - gehalten. Der jetzige positive Ausfall der CRP-Reaktion wurde auf ein erneutes Aufflackern der rheumatischen Erkrankung zurückgeführt, denn der Patient kam mit Schwellungs- und Schmerzzuständen mit Rötung und Hyperthermie beider Kniegelenke in stationäre Behandlung.

Dieser neue polyarthritische Schub ist ätiologisch nicht ganz klar. Der Patient hat eine Radikaloperation der Kieferhöhlen (chronische sinusitis) hinter sich. Was für den neuen Schub als auslösender Herd in Frage kommt, bleibt offen. Eine erneute Herdsuche unter Einschluss einer Revision der Kieferhöhlen wäre in diesem Fall angezeigt. Leider liegt kein Befund über den AST vor, der Hinweise auf eine erneute Streptokokkenintoxikation geben könnte.

Der 2. CRP-positive sec. chron. Polyarthritiker ist ein 23-jähriger Mann, der mit einer BSR von 32/56 und einer Leukocytose von 9.000 die Klinik aufsuchte. Anamnestic berichtet er, seit seinem 14. Lebensjahr häufig Schmerzen in den großen Gelenken, besonders im linken Kniegelenk zu haben. In den letzten 6 Monaten seien Beschwerden im Kreuz und zwischen den Schulterblättern hinzugekommen. Am 3. Tag nach stationärer Aufnahme waren die Leukocyten

auf 17.300 gesteigen, die BSR lag bei 56/90 und die Temperaturen um 37,0°. Gleichzeitig bestanden typische erthritische Erscheinungen an beiden Kniegelenken und am linken Ellenbogengelenk. Die Elektrophorese zeigte Albuminverminderung und Erhöhung der Alpha-II-Globuline auf 11,5. Die konsiliarische Untersuchung eines HNO-Arztes erbrachte chronische Tonsillitis mit akuter Exacerbation, sodaß der Patient zur Tonsillektomie verlegt wurde.

Der positive CRP-Ausfall ist hier durch den akuten Schub bei sekundär chronischer Polyarthrititis hinreichend erklärt.

Bei der 3., 1960 36 Jahre alten Patientin wurde das CRP jetzt 4-fach positiv gefunden. Gleichzeitig bestand eine BSR von 40/56 und eine Leukocytose von 15.500. Aus ihrer Anamnese berichtet die Patientin folgendes: Als KK Masern, Scharlach und Genickstarre, dann Tonsillitis, mit 14 Jahren erstmalig rheumatische Beschwerden in beiden Knie- und beiden Ellenbogengelenken im Anschluß an eine stärkere Tonsillitis; mit 20 Jahren erneute rheumatische Manifestationen, worauf die Patientin tonsillektomiert wurde. Wegen starker arthrotischer Beschwerden im rechten Hüftgelenk wurde dieses 1947 arthrodesiert. 1956 erfolgte eine Operation wegen Nephrolithiasis. Wegen zunehmend stärkeren Beschwerden im linken Hüftgelenk suchte die Pat. jetzt die Klinik auf.

Bei dieser bestehenden sekundär chronischen Polyarthrititis ist die CRP-Reaktion, d.h. deren positiver Ausfall als wesentliches Kriterium für einen akuten Schub heranzuziehen, was mit dem klinischen Bild vollständig übereinstimmt.

Die tuberkulösen Krankheitsbilder wurden klinisch - und deshalb auch im Rahmen dieser Arbeit - in akuten Prozess und Restzustand unterteilt. Daß der floride, tuberkulöse Prozess positive CRP-Reaktionen liefert, ist bereits bekannt (V e s t und M a r t i sowie R o a n t r e e und

R a n z). Ebenso war schon beschrieben, daß ein Tbc- Restzustand ein negatives Testresultat ergibt. Auffallend bei Betrachtung der Ergebnisse bleiben also nur die beiden CRP-negativen aktiven tuberkulösen Prozesse.

Bei einem dieser beiden handelt es sich um einen 16-jährigen Jungen, der nach sportlichem Training im Juni 1961 plötzlich Bewegungseinschränkung und Schmerzen im rechten Schultergelenk verspürte, die bis in den rechten Ellenbogen ausstrahlten. Wegen dieser Schmerzzustände wurde er außerhalb unseres Hauses einer Bestrahlungsbehandlung unterzogen, die zwar den Schmerz linderte, funktionell aber nicht den gewünschten Erfolg brachte. Deshalb wurde er jetzt stationär eingewiesen. - Es fanden sich röntgenologisch ein auf die Hälfte reduzierter Humeruskopf bei sonst zerfressenem Aussehen der dargestellten Skelettanteile. Ein Gelenkspalt war nicht mehr zu erkennen, auch das Acromion sah wie "angefressen" aus.

Dieses Röntgenbild ergab keinen Anhalt auf einen spezifischen Prozess - erbsgroße Verschattungen in den Hilus-lymphknoten beiderseits wurden im Sinne eines Primärkomplexes gedeutet. Das Blutbild war unauffällig, die BSR lag bei 29/47. Der Patient wurde als Tuberkulose geführt - wobei die Diagnose Caries sicca des Schultergelenks in Erwägung gezogen wurde. Der Untersuchungsbefund zeigt aber, daß es sich nicht um einen floriden Prozess handelt; denn die Caries sicca ist keine primäre Tuberkuloseform, sondern eine mit Schrumpfung einhergehende Fokusbildung. Eine abschließende Beurteilung des negativen CRP-Ausfalls scheint in diesem Fall nicht gerechtfertigt, da gewisse Zweifel an der Diagnose im vorliegenden Falle bestehen. Ein florider

tuberkulöser Prozess hätte auch den Nachweis des CRP mit großer Wahrscheinlichkeit eingeschlossen.

Bei dem 2. CRP-negativen aktiven tuberkulösen Prozess handelt es sich um einen 13-jährigen Jungen, der anamnestisch 1960 eine Lungen-Tbc. angab, und jetzt mit einer Senkung von 10/35 und einer Leukocytenzahl von 7.900 in die Klinik kam. Es wurden eine Spondylitis tuberculosa mit teilweiser Zerstörung der BWK VII, VII, IX und XI sowie eine Nierentuberkulose links festgestellt.

Aus welchem Grunde die CRP-Reaktion in diesem Fall negativ ausfiel, ist nicht mit Sicherheit zu objektivieren. Anzunehmen ist, daß das akut entzündliche, destruierende Stadium der Tuberkulose bereits überschritten ist, daß es unter intensiver tuberkulo-statischer Therapie zum Sistieren der floriden Tuberkulose kam. Auch wäre die CRP- Verlaufskontrolle, die veranlaßt wurde, interessant und zur objektiven Klärung des Testausfalls bei florider Tuberkulose notwendig.

Es soll nun der Ausfall des Latex-CRP-Tropfentests bei Osteomyelitis besprochen werden, wobei auch dieses Krankheitsbild in aktiven Prozess und Restzustand unterteilt wurde.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, geben alle floriden Osteomyelitiden ein positives Testergebnis, während die Restzustände CRP negativ verlaufen. Schon im Beginn dieser Arbeit war erwähnt, daß akute entzündliche Erkrankungen CRP positive Ausfälle ergeben. Aus diesem Grunde brauchen auch

die positiven Ergebnisse der akuten Osteomyelitis hier nicht gesondert besprochen zu werden. Interessant sind die nun zu diskutierenden negativen Testausfälle.

Bei dem ersten handelt es sich um einen 51-jährigen Patienten, der im November 1961 die Klinik aufsuchte und folgenden Befund bot:

Patellektomie und Arthrodesen rechts, Patellektomie links, Narbenulcus über dem linken Condylus femoris. Dieses Narbenulcus wurde von uns operativ behandelt. Im Dezember 1961 kam der Patient erneut mit Schmerzen, Schwellung und Bewegungseinschränkung im linken Kniegelenk. Es war zu einer Osteomyelitis gekommen. Die BSR lag bei 67/101, das CRP war mehrfach positiv. Unter Hostacyclin und Erycinum bildete sich die Erkrankung zurück. Der Patient hatte im Juni 62 bei einer Leukocytenzahl von 6.500, einer Senkung von 12/31 einen negativen Ausfall der CRP-Reaktion.

Der 2. Patient ist ein 29-jähriger Mann, der nach einer komplizierten Oberschenkelfraktur links mit Marknagelung im Jahre 1960 eine postoperative Osteomyelitis durchmachte und bei dem jetzt unter antibiotischer Therapie bei einer Senkung von 7/16 und einer Leukocytenzahl von 7.500 eine Sequestrotomie durchgeführt wurde. Die präoperativ angestellte CRP-Reaktion lieferte bei diesem Osteomyelitisrestzustand ein negatives Ergebnis.

Der 3., jetzt 17-jährige Patient stand vor längerer Zeit wegen einer Beckenschaufelosteomyelitis in stationärer Behandlung und wurde jetzt wegen einer persistierenden Fistel erneut stationär eingewiesen. Der nach Fistelrevision durchgeführte CRP-Test ergab bei einer Senkung von 11/31 ein negatives Ergebnis.

Aus diesen 6 untersuchten Fällen von Osteomyelitis ergibt sich, daß auch bei diesem Krankheitsbild der CRP-Test herangezogen werden kann und ein Gradmesser für die Aktivität des Prozesses ist.

2 nach klinisch und röntgenologisch einwandfreien Befunden unter Osteochondrose eingereihte Patienten lieferten ein

positives CRP-Ergebnis. Bei beiden konnte die Ursache des positiven Testausfalles gefunden werden. Einer der beiden Patienten, eine 50-jährige Frau mit ausgeprägtem Status varicosus beiderseits hatte im Moment der Bestimmung eine floride Thrombophlebitis rechts, bei dem anderen, es handelt sich um einen 51-jährigen Patienten, kann man das Vorhandensein des "akuten Phasenproteins" auf eine Tonsillitis zurückführen.

Von den beiden aus dem Rahmen fallenden CRP positiven Ergebnissen bei Spondylosis deformans (s.Tabelle 1) wurde der eine schon bei Besprechung der RF-Ergebnisse mitdiskutiert und durch eine soppelseitige basale Pneumonie hinreichend verifiziert.

Der 2., jetzt 73-jährige Patient kam mit unauffälligem Blutbild, negativem RF, 2-fach positivem CRP und einer Senkung von 10/22 bei typischen klinischen und röntgenologischen Zeichen für Spondylosis. Bei internistischer Durchuntersuchung fand sich ein Ekzem an beiden Handrücken und der positive Ausfall der CRP-Reaktion wurde darauf zurückgeführt. Da das Ekzem trotz der Therapie zunahm und auch auf das Gesicht übergriff, wurde ein Dermatologe bestellt, der die Diagnose "allergisches Ekzem" bestätigte. Die Leukocyten waren auf 10.000 und das CRP auf dreifach positiv angestiegen. Unter Millicortensalben-Therapie ging das Ekzem zurück, die Leukocyten nahmen ab und die CRP-Reaktion wurde negativ.

Auch unter den Spondylolysthetiden fand sich ein positives CRP-Ergebnis. Der spezielle Grund dieses Testausfalls konnte jedoch nicht ermittelt werden; aus der Anamnese gab der Patient seit seinem 45.Lebensjahr eine chronische

Gastritis und eine chronische Pyelitis an. Zum Zeitpunkt des Testergebnisses lag die Blutsenkung nur bei 6/15, die Leukocytenzahl bei 6.200. Allerdings fanden sich im Urinstatus reichlich Leukocyten, deshalb könnte das CRP positive Ergebnis seine Ursache in einem akuten cyctitischen Infekt haben, der sich in der Senkungsreaktion noch nicht anzeigt.

Zwei unter Morbus Bechterew eingereihte Fälle zeigen ein positives Testresultat.

Der eine, ein 60-jähriger Patient, der röntgenologisch schon die typischen bambusstabartigen Verknöcherungen der gesamten Wirbelsäule bei nicht mehr erkennbaren Sacro-Iliacalgelenken zeigt, leidet seit 1940 an chronischen Magenulcera, und in letzter Zeit an einer Stomatitis aphthosa. Die Senkung betrug zu gleicher Zeit 10/22; es bestand eine Leukocytose von 10.200.

Bei dem 2., jetzt 64-jährigen Patienten, ergab sich kein Anhalt für den positiven Ausfall der CRP-Reaktion und die erhöhte Senkung von 22/51. Die Leukocyten lagen mit 7.900 im Bereich der Norm. Klinisch fand sich ein Asthma bronchiale mit substantiellem chronischen Emphysem mit starker Herabsetzung der Vitalkapazität.

Eine Ursache für das positive Ergebnis des CRP-Tests bei diesen Patienten zu finden, war trotz gründlichster internistischer Durchuntersuchung nicht möglich. Die Ausfälle des CRP-Tests bei Morbus Bechterew werden in der Diskussion besprochen.

D. Diskussion

Zur kritischen Bewertung der ermittelten Spezifität des Latex-Tropfentests für RF und RCP soll der Testausfall 1. mit Ergebnissen anderer Testmethoden und 2. mit Testergebnissen des gleichen Tropfentests verschiedener Autoren verglichen werden. Gleichzeitig sollen die RF- und CRP-Nachweismethoden untereinander in Bezug auf Arbeitszeitbeanspruchung, Kostspieligkeit und Einfachheit der Methodik in Beziehung gesetzt werden. -

Da nur eine geringe Anzahl von primär chronischen Polyarthritiden untersucht wurde, kann eine absolut bindende Prozentzahl positiver RF-Ausfälle nicht erbracht werden. Trotzdem sollen die ermittelten 100%igen positiven Versuchsergebnisse mit den von anderen Autoren angegebenen Prozentzahlen tabellarisch verglichen werden. Die unter dieser Erkrankung eingeordneten Fälle wiesen mindestens fünf der von der amerikanischen Rheumatismus-Gesellschaft (American Rheumatism Association) ausgearbeiteten 11 Kriterien der primär chronischen Polyarthritidis auf, d.h. es handelte sich zumindest um definitive primär chronische Polyarthritiden.

Als charakteristisch wurden folgende Punkte aufgestellt:

1. Steifigkeit am Morgen,
2. Bewegungsschmerz oder Empfindlichkeit,
3. oder Schwellung mindestens eines Gelenkes,

4. Schwellung eines weiteren Gelenkes innerhalb 3 Monaten,
5. Symetrische Gelenkschwellungen, rechts und links, Fingerendgelenke rechnen nicht,
6. Subcutane Knötchen,
7. Typische Röntgenbefunde (einschl. Decalcifikation)
8. Positiver RF, nach einer Methode, die weniger als 5% falschpositive Ergebnisse liefert oder positiver Streptokokkenagglutinationstest.
9. Verminderte, wolkige Mucinfällung in der Synovialflüssigkeit.
10. Charakteristische Histologie der Synovialmembran (Hypertrophie, Proliferation mit Pallisaden-Bildung, Infiltration mit "Lymphoid-Knötchen", Fibrinablagerung, Zellennekrose)
11. Typische Histologie der Subcutanknötchen.

Nachweis des RF im Serum von primär chronischen

Polyarthritikern mit Differenzierung der Methodik.

	HAT	LFT	LTT	Grenzschicht- reaktion	Verschiedene
Gamp u. Gillissen	66,6	-	-	-	-
Frank u. Schimansky	71,3	-	-	-	-
Robecchi u. Daneo	69,6	-	-	-	-
Müller, W.	59,0	54,8	61,8	57	L-Streptok. Aggl. 60,0
Singer u. Plotz	-	71,3	-	-	-
Lavicka u. Zavazal	-	-	-	-	Heller-Reaktion 84,1
Widermann, Egghart u. Braunsteiner	-	-	-	-	Periston-Latex-Test 95,0
Müller u. Schupp	88,2	85,2	-	-	-
Thomas	-	72,3	-	-	-
Rheins	-	85,8	-	-	-
Egghart	-	83,6	-	-	-
Rothermich	-	84,2	-	-	-
Pike	-	69,7	-	-	-
Feldmann	-	57,5	-	-	-
Houli u. Schaffel	-	-	64,0	-	-
Schierz	48,3	-	58,6	-	Inhibitionstest 74,1
Egghart u. Wiedermann	-	-	78,0	-	-
Miehlke, Kruppa u. Schiemanski	63,0	77,0	86,4	-	Waller-Rose-Test 69,5
Bartfeld, Mahood u. Hartung	-	68,2	-	-	Waller-Rose-Test 66,3 Gamma-Globulin-Re- aktion 72,2

Bei Betrachtung der Tab. 3 fällt auf, daß der ITT bei primär chronischer Polyarthrititis nicht immer den höchsten prozentualen Ausfall an RF-positiven Ergebnissen liefert. Höhere Erfolgsquoten ergaben z.B. nach W i e - d e r m a n n, E g g h a r t und B r a u n s t e i - n e r der Periston-Latex-Test mit 95% und der Hämagglutinationstest bei M ü l l e r und S c h u p p mit 88,2%. Das von uns bei sicher diagnostizierter primär chronischer Polyarthr. 100%ige Ergebnis auf den RF ist bisher noch von keinem Autor bestätigt bzw. publiziert worden; den höchsten Prozentsatz an RF-positiven Seren bei primär chronischer Polyarthrititis fanden M i e h l k e, K r u p p a und S c h i e m a n s k i mit 86,4%.

Die für den Waalser - Rose - Test vorliegenden Ergebnisse schwanken zwischen einer Erfolgsquote von 32 und 100% (T i c h y). S e i f e r t und T i c h y bemerken zum Waalser - Rose - Test, daß ihm keine absolut sichere pathog-nomonische Bedeutung für die primär chronische Polyarthriti-s zukommt, da sensibilisierte Hammelerythrocyten nicht nur durch pathogene, sondern auch durch Heteroagglutinine agglutiniert werden (s.a. D a n e o und E i n a u d i).

Z i f f und Mitarbeiter fanden mit dem Agglutinations-hemmungstest positive Ergebnisse in 98%. Dieser Test gilt zur Zeit als der beste zur Erkennung RF-positiver Seren. Nach M i e h l k e nimmt der technisch schwierige Inhi-

bitionstest aber eine Sonderstellung ein, indem er wegen seiner Kompliziertheit nur für Forschungszwecke geeignet ist, zur Routinediagnostik aber kaum herangezogen werden kann (s. auch S c h i e r z). Zu erwähnen ist die "Ammoniumsulfat-Methode", die bei etwa gleichen Ergebnissen wie der Waaler-Rose-Test aber eine Versuchsdauer von 60 min. beansprucht.

Über die Hämagglutinationsreaktion mit depolymerisierter Hyaluronsäure im Serum ist noch nicht genügend veröffentlicht worden - es läßt sich also bisher nichts Endgültiges über diesen Test aussagen.

Von guten Erfolgsergebnissen wird über den in seiner Methodik bereits erwähnten Bentonit-Test berichtet. Die positiven Ergebnisse bei primär chronischer Polyarthrititis liegen in der Literatur zwischen 60 und 85% bei nur 2 - 4% positiven Ergebnissen bei Gesunden und nicht-Rheumatikern. Die Versuchsanordnung ist einfach und in jedem Labor durchführbar, der Test benötigt aber eine Mindestversuchsdauer von 30 Minuten.

Die Gamma-Globulinreaktion - eine Abwandlung des Waaler-Rose-Tests - ist wegen ihrer exakten Ablesbarkeit sehr beliebt. Jedoch wird über die Spezifität der Methode für Erkennung der primär chronischen Polyarthrititis noch sehr gestritten. (Positive Ergebnisse werden mit 69 bis 90% angegeben.) Vergleiche zwischen Waaler-Rose-Test, Gamma-

globulinreaktion und Latexfixationstest von B a r t - f e l d, M a h o o d und H a r t u n g zeigten den höchsten positiven Ausfall (72,2%) bei sicher diagnostizierter primär chronischer Polyarthrititis mit der Gamma-Globulinreaktion, jedoch wird dieser Test auch bei gesunden Kontrollpersonen in 15,2% positiv gefunden. T i c h y betont dagegen, daß gerade die Gamma-Globulinreaktion gegenüber dem Waaler-Rose-Test bei Gesunden wesentlich sicherere Ergebnisse liefert. Aber auch dieser Test ist an die Fehlerquelle "Schafblutkörperchen" gebunden und benötigt bei hohen Kosten infolge Verwendung von menschlichem Gamma-Globulin eine Versuchsdauer von etwa 4 Stunden.

Die guten Test-Ergebnisse beim Latex-Fixationstest sind aus Tabelle 3 zu entnehmen. Bei einem Vergleich mit den Ergebnissen der Waaler-Rose-Reaktion kommt dem LFT weitaus größere Bedeutung zu. Er ist etwa nach 4 - 6 Stunden ablesbar, einige Autoren bewerten ihn erst nach 24 Stunden. Der Test ist allerdings relativ teuer, da Human-Gamma-Globulin gebraucht wird.

Der Latex-Tropfen-Test auf den RF ist im Gegensatz zu allen vorgenannten Tests in kürzester Zeit und bei einfachster Versuchsanordnung leicht durchzuführen. Seine bereits in Tabelle 3 gezeigten guten Ergebnisse - die bei unserer Versuchsreihe noch übertroffen wurden - lassen ihn bei der Differential-Diagnostik der primär chronischen Polyarthrititis als sehr gut geeignet erscheinen. M ü l l e r schreibt, daß

der LTT "für orientierende Untersuchungen über den Gehalt des Serum an RF wegen seiner einfachen Durchführbarkeit und seiner guten Ablesbarkeit am besten geeignet ist". Nach unseren Erfahrungen ist diese Ansicht vollaufberechtigt. Erscheint der LTT bei einem klinisch nicht nach primär chronischer Polyarthritits aussehenden Krankheitsbild, so sollte dieser Ausfall eine Anregung zur Durchführung weiterer klinischer Untersuchung sein. Im Zweifelsfall wird mit Hilfe des Latex-Hemmtests, der die größte Trefferquote in Bezug auf den RF besitzt (97 - 99%, nach Z i f f , B r o w n , L o s p a l l u t o , B a d i n und Mc. E w e n in 98%) eine klare serologische Diagnose zu stellen sein.

Die Tabelle 4 soll nun den von anderen Autoren ermittelten Ausfall von RF-Testergebnissen bei anderen Erkrankungen zeigen - ohne Rücksichtnahme auf die Methodik:

	Primär chron. Polyarthrititis	Sekundär	Arthrose und Spondyl.	Morbus Bech- terew	akutes rheum. Fieber	Methode
Gamp u. Gillissen	66,6	0	6,25	-	-	Waal- er-Rose
Müller	82,7	-	5,6	4,5	5,2	Waal- er-Rose
Müller u. Schupp	85,2	15,3	0	0	-	LTT
Müller u. Schupp	65,9	-	7,1	8,9	-	LTT
Kellgreen u. Ball	93,0	-	-	-	-	HAT
Heuberger	84,2	-	6,9	-	-	LTT
Houli u. Schaffel	64-80	-	16,0	-	-	LTT
Egghart u. Wiedermann	78,0	-	0	0	0	LTT

- Tab. 4 -

Tabelle 4 erfaßt den Ausfall von RF-Testmethoden, aufgeschlüsselt nach primär chronischer Polyarthrititis, sekundär chronischer Polyarthrititis, Arthrose und Spondylose, Morbus Bechterew und akutem rheumatischem Fieber. Dabei fällt auf, daß speziell der LTT, den auch wir angewendet haben, in der

Sparte der Arthrosen bei manchen Autoren eine relativ hohe Trefferquote aufweist (nach H o u l i und S c h a f f e l in 16%), während andere Autoren (E g g h a r t und W i e d e r m a n n, M ü l l e r und S c h u p p), bei der gleichen oder ähnlichen Methoden zu keinem positiven Resultat kommen. Hier wird deutlich, wie heterogen und indifferent die Beurteilung eines klinischen Einzelfalles für eine solche statistische Tabelle ist. Es gibt Autoren, die sich vom klinischen Bild arthrotischer Veränderungen bei der Auswertung ihrer Testergebnisse leiten lassen. Dabei ist vielleicht die Frage unbeachtet geblieben, inwieweit arthrotische Veränderungen auf einem polyarthritischen Prozess beruhen. Der positive Ausfall des RF könnte bei diesen Fällen der "Arthrose" durchaus darauf hindeuten, daß hier noch ein mehr oder weniger larvierter polyarthritischer Prozess im Gange ist. Er kann durchaus klinisch, auch anamnestisch, als arthrotisch gedeutet werden; diese Auffassung scheint uns aber in dem Moment, wo der RF positiv gefunden wird, immer einer kritischen Betrachtung wert. Wir glauben an Hand der oben demonstrierten Ergebnisse, in Übereinstimmung mit Eggart und W i e d e r m a n n, K e l l g r e e n und B a l l sagen zu können, daß jede sogenannte Arthrose mit einem positiven RF-Test insofern suspekt erscheint, als man sich bei diesen Fällen die Frage vorlegen muß, ob es sich nicht doch um

einen chronisch entzündlichen Prozess im Sinne einer Polyarthrititis handelt. (H a r t m a n n)

Auffallend an Tabelle 4 ist weiterhin, daß zwei Autoren bei Morbus Bechterew einen positiven Testausfall gefunden haben (M ü l l e r , M ü l l e r und S c h u p p), alle anderen aber bei dieser Erkrankung negative Ergebnisse erhielten.

Nach diesen Betrachtungen sollen folgend die einzelnen Testergebnisse besprochen werden:

Bei den unter sekundär chronischer Polyarthrititis eingereichten Patienten wurden zwei mit einem positiven Ergebnis gefunden. Bei der kritischen Durchsicht der Krankenpapiere unter Wertung der anamnestischen und klinischen Daten muß aber folgendes festgestellt werden:

Einmal wurde die Diagnose "sekundär chronische Polyarthrititis " aufgrund der Vorgeschichte (anamnestisch werden Beginn der Krankheit in jungen Jahren, Scharlach und Cholecystitis angegeben) gestellt, wobei uns jetzt die chronische Polyarthrititis in der Familie, normaler Anti-Streptolysintiter bei ausgeprägtem klinischen Geschehen während des stationären Aufenthalts auf die Diagnose primär chronische Polyarthrititis hinweist.

Bei der 2.Patientin kann der positive Testausfall aufgrund einer durch Sektion gesicherten schweren Lebercirrhose

erklärt werden, die neben der Polyarthritits bestand. Aber auch hier wäre nach Wertung aller klinischen Befunde an eine primär chronische Polyarthritits zu denken. Der erste dieser beiden Fälle zeigt, daß gerade bei anscheinend klinisch gesicherter Diagnose der nicht erwartete Ausfall der RF-Reaktion zur erneuten intensivsten Durchuntersuchung des Patienten führen muß, damit eine fehlerhafte Therapie vermieden wird. Zum zweiten oben aufgeführten Fall möchten wir, ebenso wie auch H i l l e - b r a n d, D r e s n e r und T r o m b l e y, H a r t e r und D i c k g i e s s e r, W i e d e r m a n n und E g g h a r t und B r a u n s t e i n e r nochmals darauf hinweisen, daß bei Hepatopathien einer auf Eiweißfraktion beruhenden Testmethode keine differentialdiagnostische Kritik beigegeben werden darf.

Bei den 27 Fällen von Tuberkulose fand sich ebenfalls ein RF positives Krankheitsbild. Da wir bei dieser Patientin klinisch und röntgenologisch die Diagnose "Tuberkulose" stellen konnten, ist der positive Testausfall hier nicht zu klären. Vielleicht wird der weitere klinische Verlauf Aufschluß über diese Diskrepanz geben können. Es ist denkbar, daß sich eine primär chronische Polyarthritits bei der Patientin anbahnt, ohne daß sie als solche im Moment der Untersuchung klinisch manifest war. Wir möchten an dieser Stelle erwähnen, daß nach E g g h a r t und W i e d e r -

m a n n ein positiver LTT bei entsprechendem klinischen Verdacht das Vorliegen einer primär chronischen Polyarthritis beweist. Weiterhin soll in diesem Zusammenhang angeführt werden, daß auch H e u b e r g e r bei aktiven Tuberkulosen keinen positiven Testausfall fand, was die oben dargelegte Anschauung zu stützen scheint.

Unter den untersuchten Osteochondrosen fanden sich zwei mit RF positiven Testergebnissen. Bei der einen Patientin wäre der Nachweis des RF durch eine Hepatopathie hinreichend erklärt. (Autoren s.o.) Anamnestisch aber berichtet die Patientin über Schwellungszustände und Bewegungsschmerzen aller Zehengelenke als 22-jährige. Als 48-jährige habe sie angeblich ohne vorheriges Trauma einen Kniegelenkserguß rechts gehabt. Natürlich wäre nach dieser Anamnese auch an eine erneute Exacerbation einer prim. chron. Polyarthr. zu denken. Es wäre erforderlich, in diesem Falle über eine längere Zeit eine CRP-Kontrolle durchzuführen, um dem Auftreten oder dem wiederholten Aufflackern einer etwaigen alten prim. chron. Polyarthr. sofort gezielt entgegenzutreten zu können.

An dieser Stelle zu diskutieren, ob der RF-Anlaß oder Folge der prim. chron. Polyarthr. ist, erübrigt sich und ist auch nicht Sinn dieser Arbeit - es soll nur an diesem Fall betont werden, daß bisher noch nicht geklärt werden konnte, ob der RF eine Rolle bei der Entstehung der prim. chron. Polyarthr. spielt, oder zu deren Fortbestehen beiträgt, oder ob er nur eine Folge des rheumatischen Geschehens ist. (M ü l l e r - E b e r h a r d)

Nach S v a r t z ist der RF "ein Stoffwechselprodukt, dessen Entstehung höchstwahrscheinlich mit dem Faktor zusammenhängt, der dem prim. chron. Rheumatismus zu Grunde liegt".

Bei dem zweiten unter Osteochondrose gefundenen RF positiven Testergebnis war eine genaue Krankheitsanamnese wegen einer vom Fachneurologen diagnostizierten ausgeprägten Cerebralsklerose nicht zu eruieren. Im Gegensatz zu den von uns untersuchten 50 degenerativen Gelenkerkrankungen - bei denen alle Seren ein negatives Testergebnis brachten - fand sich bei diesem Patienten bei multiplen arthrotischen Gelenken, die neben der Osteochondrose bestanden, ein ausgesprochener Reizzustand des rechten Kniegelenks. Es ergab sich die Frage, ob diese akute Knieschwellung der Zustand eines erneuten rheumatischen Schubes ist, denn bei diesem polyarthrotischen Prozess (Degeneration beider Hüftgelenke, beider Kniegelenke, LWS-Spondylarthrose) ist aetiologisch eine Polyarthr. nicht auszuschließen. Wir hielten allerdings das jetzige Krankheitsbild nicht für entzündlich, sondern für mechanisch durch Fehlbelastung bedingt, weil die Senkung mit 8/14 nur gering erhöht war und der CRP-Test negativ ausfiel.

Ungeklärt ist der positive RF-Testausfall bei einem 19-jährigen Patienten aus der Reihe der an Morbus Scheuermann erkrankten und von uns zum Latex-Test herangezogenen acht Patienten. Daß es sich beim echten Morbus Scheuermann,

der "osteocondropathia deformans juvenilis dorsi", um eine aseptische Knochennekrose der Wirbelkörper handelt, ist bekannt. Warum allerdings bei dieser Krankheit der von uns durchgeführte RF-Test positiv ausfiel erscheint unverständlich. Auch hier halten wir eine genaue klinische Verlaufskontrolle ebenso wie im Fall der weiter oben diskutierten Osteochondrose für angebracht und erforderlich, da der RF vor der klinischen Dokumentation auftreten und jetzt schon auf eine beginnende prim. chron. Polyarthrititis hinweisen kann (Müller - Eb er h a r d). Ist in so jungen Jahren ein positiver RF zu finden, so muß eine besonders genaue Familienanamnese eruiert werden, evtl. sogar alle näheren Familienmitglieder zur serologischen Diagnose herangezogen werden, um eine spezielle gezielte Differentialdiagnostik treiben zu können.

Bei den Spondylosen zeigte sich ebenfalls ein Serum RF-positiv. Gleichzeitig fanden sich eine positive CRP-Reaktion. Aus der Anamnese sind Ekklampsie und Ikterus bekannt. An Laborwerten lagen weiterhin die Senkung und die Elektrophorese mit einer Vermehrung der Alpha-II- und der Beta-Globuline vor. Positives CRP, Senkungsbeschleunigung und Elektrophorese-Befund konnten auf eine bei der Patientin bestehende basale Pneumonie bezogen werden. Nach Abklingen des pneumonischen Befundes wurde CRP negativ, die Senkungsreaktion ging zurück, der Elektrophoresebefund wurde nicht

noch einmal kontrolliert. Ungeklärt bleibt in diesem Fall der Ausfall des LTT. Immerhin wäre hier diskutabel, daß eine Leberschädigung bei der Patientin vorliegt (Anamnese!). Dieser Punkt ist aber klinisch nicht hinreichend abgeklärt worden; das wäre aber auch nur im Rahmen einer stationären internistischen Durchuntersuchung in einem solch larvierten Fall möglich. Auch ein Neoplasma wäre nach den Anfangsbefunden zu diskutieren, ist aber nach Abklingen der Pneumonie und korrespondierender Änderung der Laborwerte bei klinisch unauffälligen Befunden unwahrscheinlich.

Zum Schluß der zu diskutierenden aus dem erwarteten Rahmen fallenden RF-Testergebnisse soll nun noch kurz zu dem Testausfall bei "Morbus Bechterew" Stellung genommen werden:

Bei Durchsicht der Literatur konnte nur ein Fall von RF-positivem Testausfall bei Spondylarthritidis ankylopoetica gefunden werden. W. M ü l l e r berichtet über nachweisbaren RF in 4,5% bei Morb. Bechterew, seine Zusammenstellung der Literatur hat sogar in 6,3% bei dieser Erkrankung positive Reaktionsergebnisse gebracht. H e u b e r g e r, T i c h y, M ü l l e r u. S c h u p p und auch eigene Untersuchungen haben bei der Spondylarthritidis ankylopoetica in keinem Fall ein positives Testresultat erbracht. Auch bei schweren Fällen konnte kein positives Resultat gewonnen werden.

Über die Ätiologie dieser Erkrankung ist nach M a t z e n die Diskussion noch nicht beendet. Die Ursache wird teilweise in einer rheumatischen Entzündung - ähnlich wie beim akuten und sekundär chronischen Gelenkrheumatismus - gesehen; E h r l i c h fand in 72% eine eindeutige rheumatische Diathese. Andere Autoren suchen die Ursache in einem entzündlichen Geschehen (Typhus, Ruhr, Gonorrhoe u.a.) oder sehen das Krankheitsbild als Folge hormoneller Dysregulationen an. - Bei Ausbruch der Krankheit ist die BSR erhöht, es finden sich häufig Leukocytose und subfebrile Temperaturen. Meistens ist der Anti-Streptolysintiter ebenfalls erhöht, was für eine streptokokkenbedingte Genese sprechen könnte. Demnach kann bei der völligen Unklarheit der Ätiologie des "Morbus Bechterew" über den zu erwartenden Testausfall auf den RF z.Zt. noch nichts Endgültiges ausgesagt werden. Vermutlich wird die Spondylarthritis ankylopoetica durch einen negativen Testausfall charakterisiert sein. Die wenigen in der Literatur von "Bechterew'scher Erkrankung" aufgeführten Fälle könnten als Spondylarthritis rheumatica im Rahmen einer primär chronischen Polyarthrititis zu deuten sein. Dieser Gesichtspunkt wird im Auge behalten; z.Zt. liegen keine verwertbaren eigenen Ergebnisse zu dieser Fragestellung vor.

Nach Darlegung und Diskussion der ermittelten, nicht erwarteten Ergebnisse beim Nachweis des "RF" soll nun zu den Resultaten des Latex - CRP - Tests Stellung genommen werden.

Über Chemie, Versuchsanordnung und Bewertung des CRP-Nachweises wurde bereits an anderer Stelle im Rahmen dieser Arbeit berichtet. Es soll hier nochmals kurz auf die Unspezifität des CRP-Tests für eine differentialdiagnostische Abgrenzung des Rheumatismus von anderen Krankheitsbildern hingewiesen werden, über die sich alle Autoren einig sind. (Positive Testausfälle bei allen sowohl Virus- als auch bakteriellen Infektionserkrankungen, bei Herz- und Lungeninfarkten und Thrombose, nach Operationen, bei Morb. "Kahler", Neoplasmen, bei akuten Prozessen von Lungen- und Abdominaltuberkulose sowie bei rheumatischem Fieber und Gelenkrheumatismus usw.)

Für eine spezifische Diagnostik ist das CRP also ungeeignet, denn der Nachweis im Serum gibt lediglich einen Anhalt für eine der genannten Erkrankungen. Bleibt aber ein einmal gefundenes CRP im Serum weiterhin positiv, so weist das eindeutig auf ein Fortbestehen der Krankheit hin (S c h w a r z), während nach S c h w a r z ein negativer Testausfall - bezogen auf den Rheumatismus - nicht mit absoluter Sicherheit eine Beendigung des Krankheitsgeschehens anzeigt, sondern ebenfalls einen

Übergang in ein chronisches Stadium anzeigen kann. War ein CRP nachweisbar, so ergibt sich natürlich die Frage, warum es sich einem erneuten Nachweis entzogen hat. Es bestehen 2 Möglichkeiten:

1. Das Protein verschwindet aus dem Serum auf Grund des Rückgangs der entzündlichen Aktivität, oder
2. es wird auf Grund der Therapie die Neubildung des CRP eingeschränkt oder eingestellt.

Die CRP-Reaktion und ihre mögliche Differenzierung auch im Latex-Tropfentest (Verdünnungsreihe des Patientenserums) gibt einen Aufschluß über das Ausmaß des vorliegenden entzündlichen Prozesses, sofern man die Möglichkeit neoplastischer Vorgänge im Organismus und auch die Lebercirrhose klinisch und auch serologisch ausgeschlossen hat.

Dabei ist zu bedenken, daß diese Reaktion sehr rasch den serologischen Gegebenheiten Rechnung trägt. Damit ist ein feiner Indikator gegeben, die Aktivität eines entzündlichen Prozesses und seine therapeutische Beeinflußbarkeit zu erfassen. Man muß sich darüber klar sein, daß die CRP-Reaktion nicht allein für die Rheumatologie von Bedeutung ist, sondern auch für den Ablauf etwa tuberkulöser Erscheinungen, wie diese Arbeit ganz eindeutig ergeben hat. Es sollte aber der CRP-Test als Kriterium für die Behandlung florider Entzündungen rheumatischer, spezifischer oder unspezifischer Art, viel mehr als bisher herangezogen werden. Er reagiert schneller als die BSR und kann für die

Wahl der Art und der Dosis des im Einzelfall zu verwendenden Mittels eher als diese herangezogen werden. Das gilt vor allem für Medikamente, die für den Organismus nicht indifferent sind, wie z.B. die Steroide. Eine Behandlung mit Cortison oder einem seiner Derivate will in jedem Einzelfall exakt überlegt sein und muß der Behandlungsmaxime genügen, unter der "Cushing-Dosis" zu bleiben! (Unter der Cushingdosis einer für notwendig erachteten Dauertherapie mit Steroiden; B o c k: 6,5 - 7,5 mg/die). Eine zwar ausreichende, aber nicht medikamentös-überschließende Steroidtherapie bei der Polyarthrititis kann unseres Erachtens nur mit Hilfe des CRP-Tests für den Einzelfall ergründet werden. Die Einstellung erfolgt dann so, daß zunächst der rheumatische Schub mit seinen klinischen Erscheinungen mit hohen Steroiddosen beseitigt wird und dann eine Anpassung der Steroiddosis oder eventuell anderer Antirheumatica unter Verfolgung des CRP-Tests erfolgt. Ziel dabei ist, bei dem geringstmöglichen Aufwand an Steroiden den Patienten so einzustellen, daß das CRP stets negativ bleibt und damit ein neuer Schub so weitgehend wie möglich verhindert wird. Das entspricht etwa den Prinzipien, die man sich bei der Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin gebildet hat.

Wie im vorigen Artikel schon kurz erwähnt, reagiert das CRP wesentlich zeitiger auf Veränderungen des Aktivitäts-

grades eines entzündlichen Prozesses als die BSR. Während das CRP schon innerhalb 24 Std. die jeweiligen Veränderungen im Krankheitsgeschehen anzeigt, hinkt die BSR nach allgemeinen Erfahrungen bis zu 7 Tagen nach. Vergleichende Untersuchungen über Leukocytenzahl und Temperatur ergaben dem CRP entsprechende Verhältnisse. Bei den untersuchten Rheumatikern fanden sich Fälle, bei denen das CRP schon nachweisbar war, während die BSR noch im Normbereich lag. Hier kündigte sich ein Schubgeschehen bereits an, ohne klinisch oder durch Senkungsbeschleunigung faßbar gewesen zu sein.

Untersuchungen von S c h w a r z über CRP und BSR am gleichen Krankengut zeigten unter Berücksichtigung der zeitlichen Differenz in 61% der Untersuchungen Kongruenz. In 30% war der Ausfall der BSR nach klinischem Bild nicht gerechtfertigt und das CRP zeigte das wahre Krankheitsgeschehen an, während in den restlichen 9% das CRP im Gegensatz zur BSR nicht den exakten Gegebenheiten zu entsprechen schien. Daß zwischen den Ergebnissen von CRP und BSR nicht immer eine Korrelation besteht, wird von S e i d e l u. R e u t e r ebenfalls bestätigt.

Schon bei oberflächlicher Betrachtung dieser Zahlen wird man dem Nachweis des CRP als Testmethode gegenüber der BSR den Vorzug geben müssen (s.a. P o p o v und S t a n i s h e r a). Nach den gewonnenen Erfahrungen gehört der CRP-Nachweis zu den besten und empfindlichsten Testen zur Erkennung eines akuten entzündlichen Geschehens und er wird deshalb in der hiesigen Klinik als einer der Routinetests zum Nachweis eines akuten

rheumatischen Geschehens verwertet; sei es beim akuten rheumatischen Fieber oder als Nachweismethode zur Aufdeckung eines frischen Schubes bei primär chronischer oder einer entzündlichen Aktivität bei sekundär chronischer Polyarthrititis.

Als besonderer Vorteil des CRP-Nachweises erscheint uns auch, daß dieses Protein schon bei unbedeutenden, klinisch kaum erkennbaren Manifestationen auftritt und somit zu besonders genauer Untersuchung und Diagnostik führen sollte, vornehmlich in Anbetracht der Tatsache, daß in Seren Gesunder in keinem Fall das CRP gefunden wird.

(R o a n t r e e u. R a n t z) Wegen der raschen Ansprechbarkeit und Abstufbarkeit des LTT ist nicht nur die Möglichkeit gegeben, die klinisch notwendige Dosis eines bestimmten Medikamentes zu ermitteln, sondern auch unter verschiedenen Medikamenten das herauszufinden, das in der Lage ist, den entzündlichen Prozess unter Vermeidung von Steroiden zu unterdrücken (speziell bei der Polyarthrititis).

Es soll hier aber nicht unerwähnt bleiben, daß nach Ansicht von M o n d a n i die Menge des nachweisbaren CRP mit dem Entzündungsmaß nicht parallel geht.

Nach eindeutigen Versuchsergebnissen und in Testreihen gewonnenen Erkenntnissen kann man sich dieser Meinung nicht anschließen sondern muß weiterhin in der möglichen Verdünnungsreihe einen Aktivitätsmesser für das betreffende Krankheitsbild sehen. Nach V o i t und G a m p hat der CRP-Nachweis gerade wegen seiner Aktivitätsdiagnostik Bedeutung erlangt (s.a. K e i t e l u. H a r t u n g, S c h l e g e l u. B e h r e n d).

Folgend eine kurze Betrachtung der Latex-CRP-Tropfentest-Ergebnisse:

Von den von uns untersuchten primär chronischen Polyarthritiden war der CRP-Nachweis in 14 von 19 Fällen positiv. Diese Ergebnisse zeigten völlige Übereinstimmung mit dem klinischen Bild, d.h. die Kranken, die bei der Untersuchung positive Testergebnisse gaben, befanden sich in einem klinisch evidenten Schub bei erhöhter BSR. Unsere primär chronischen Polyarthritiker ohne akutes Schubgeschehen - die letzten akuten Krankheitserscheinungen lagen bei diesen Kranken zwischen einem und sechs Jahren zurück - zeigten in keinem Fall ein positives Testresultat mit CRP. Wenn wir auch nur über wenige Fälle von prim. chron. Polyarthrititis verfügen, so wird bei deren Betrachtung doch deutlich, wie weitgehend man RF- und CRP-Test bei der Diagnostik und Therapie dieser Patienten verwenden kann, vor allem für Diagnose und Therapie des akuten Schubes; aber auch der schubfreien Intervalle.

Auch bei den in 11% (von 24 Fällen) gefundenen positiven Testergebnissen bei sec. chron. Polyarthrititis liegt keine Diskrepanz zwischen Versuchsergebnis und klinischem Bild vor. In allen Fällen ist der klinische Verlauf des von uns beschriebenen positiven CRP-Tests durch einen akuten Schub charakterisiert. (Entzündliche Erscheinungen der großen Gelenke, Senkungsbeschleunigung, Leukocytose.)

Bei klinisch vermuteter sekundär chronischer Polyarthrititis empfiehlt es sich jedoch bei positivem CRP-Test die Antistreptolysin-Reaktion durchzuführen, um zu untersuchen, ob der positive Ausfall des CRP auf ein erneutes Aufflackern eines alten Streptokokkenherdes zurückzuführen, oder ob eine anderweitige, z.B. virusbedingte Entzündung den Ausfall des Testergebnisses begründet. Zwar ist bei nachweisbar erhöhtem AST nicht mit Sicherheit auf eine sekundär chronische Polyarthrititis zu schließen, doch gibt der ASR-Ausfall zumindest einen Hinweis auf eine aetiologisch streptokokkengebundene Erkrankung. Beweisend ist eine Änderung des AST, dessen größte Titerhöhe mit dem Auftreten der Gelenkerscheinung in Zusammenhang gebracht werden kann. Der DRP-Test charakterisiert nun auch in diesem Fall die akute Phase. Das Protein ist längst wieder aus dem Serum verschwunden, wenn der AST noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist. Daraus ergibt sich für den behandelnden Arzt die Möglichkeit, sofort in der akuten Phase mit einer spezifischen Therapie zu beginnen, in diesem Fall hochdosiert mit Penicillin - vorher aber noch in einem möglichst kurzen Zeitraum, der auf Tage begrenzt sein soll, den Herd zu ermitteln, von dem aus die Streptokokken wirken,

Die akuten, floriden tuberkulösen Prozesse geben einen positiven Testausfall und die Restzustände ein negatives CRP. Bemerkenswert sind in diesem Rahmen nur zwei CRP-Tests, die bei klinisch diagnostizierter vermeindlich florider Tuberkulose negative Resultate lieferten. Es handelte sich einmal - wie bereits oben diskutiert - um ein Krankheitsbild bei dem retrospektiv nach Entlassung des Patienten aus stationärer Behandlung und erneuter Durchsicht der Labor- und Röntgenbefunde die Diagnose "floride Tuberkulose" offenbar fallengelassen werden mußte. Dieser Fall ist ohne Zweifel richtig behandelt worden, wenn man bedenkt, daß in Grenzfällen die Diagnose einer Knochen- oder Gelenktuberkulose außerordentlich schwer zu stellen ist, und man sich in Zweifelsfällen therapeutisch immer so verhält, als ob es sich um eine Tuberkulose handele. Eine gezielte spezifische Therapie läßt im Einzelfall nichts versäumen und kann bei richtiger Diagnose den floriden Prozess stoppen, ohne daß differentialdiagnostische Erwägungen in diesem Zeitraum behindert werden. Vielleicht hätte der negative Ausfall der CRP-Reaktion in diesem Einzelfall, frühzeitig und im Rahmen der Gesamtdiagnose angewendet, zu einer klareren Einschätzung des vorliegenden Krankheitsbildes führen können. Ein akut entzündliches bzw. tuberkulöses Geschehen auf den Gesamtorganismus bezogen, lag offenbar nicht vor. Bei diesem Patien-

ten wurde anhand der Röntgenbilder, die oben beschrieben sind, eine Caries sicca des Schultergelenks vermutet. Die Caries sicca ist eine Zerstörung der knöchernen Gelenkanteile, bedingt durch Eindringen von tuberkulösem Granulationsgewebe zwischen Knorpel und Knochen, bei der intraartikulärer Erguß und periartikuläres Ödem nicht auftreten. Sie ist also kein florides Stadium der Tuberkulose, sodaß der negative Ausfall des CRP verständlich ist. Wie dieser Fall deutlich zeigt, ist die Anwendung des CRP-Tests auf einer Tuberkulose-Station geeignet, floride tuberkulöse Prozesse von örtlichen Reaktionen abzugrenzen, die zwar auch tuberkulöser Natur sein können, aber eher in ein örtlich-proliferatives Geschehen einzuordnen sind. Es liegt auf der Hand, daß von einer solchen Entscheidung die Therapie maßgeblich beeinträchtigt wird.

Der zweite CRP negative tuberkulöse Fall kam bereits anbehandelt zur Untersuchung. Es handelte sich um einen 13-jährigen Jungen mit Spondylitis tuberkulosa nach Lungen- und Nierentuberkulose. Zur Zeit des CRP-Tests lag die BSR bei 10 : 35, die Leukocytenzahl bei 7.900, das Differentialblutbild ergab keine Besonderheiten. Dieser Fall zeigt deutlich, daß unter spezifischer intensiver und ausreichender Therapie (in diesem Fall tuberkulostatische Medikation) das CRP sich sofort dem Nachweis entzieht. Es ist in diesem Fall eine weitere Kontrolle des CRP angezeigt, um

bei etwaigem erneuten Auftreten dieses Proteins mit erhöhter Dosierung dem Entzündungsgeschehen Einhalt bieten zu können. Die Anwendung des CRP-Tests erscheint demnach für die Steuerung einer Therapie bei der Tuberkulose genauso bedeutsam, wie für die Therapie der Polyarthrit. Auch hier erweist sich der CRP-Test als sehr viel feinerer Indikator als die BSR.

Alle floriden Osteomyelitiden, die sowohl Fieber, eine hohe BSR neben klinisch akuten entzündlichen Erscheinungen und Leukocytose zeigten, lieferten einen positiven LTT. Im Beginn einer Osteomyelitis ist kein pathologisches Röntgenbild zu erwarten. Wenn aufgrund des klinischen Untersuchungsbefundes Verdacht auf eine Osteomyelitis besteht, dann wird dieses Moment bei Fehlen anderer klinischer Symptome akuter Entzündung durch den positiven Ausfall eines CRP-Tests ganz wesentlich bestärkt, wie die Untersuchungen zeigen. Klinischer Befund und positiver Ausfall des CRP-Tests werden im Einzelfall unsere therapeutischen Bemühungen bestimmen. Wenn letzterer in die Diagnostik der Osteomyelitis einbezogen wird, so wird man unter Umständen sehr viel schneller zu gezielten therapeutischen Maßnahmen greifen und wie in allen anderen Fällen auch Art der Therapie und Dosierung für diese Fälle bestimmen können. Das ändert natürlich nichts an den notwendigen diagnostischen Versuchen, den Erreger

zu finden, seine Resistenz zu testen und danach mit Sulfonamiden oder Antibiotica zu behandeln. Spiegel des Erfolges ist aber immer das Verhalten des CRP's im Serum.

Bei den abgelaufenen, konsequent behandelten Osteomyelitischen Prozessen konnte in keinem Fall das CRP mit dem LTT nachgewiesen werden. Nach Diskussion sowohl der polyarthritischen als auch der tuberkulösen und osteomyelitischen Krankheitsbilder kann die Behauptung aufgestellt werden, daß auf spezifische Therapie bei den einzelnen entzündlichen Erkrankungen ein positives CRP in seiner Titerhöhe stets abnimmt und unter ausreichender Dosierung sogar völlig aus dem Serum verschwindet. Bei negativen klinischen Erscheinungen wird darin sogar ein diagnostisches Hilfsmittel bei der Unterscheidung zwischen entzündlichen und neoplastischen Prozessen gegeben sein, indem bei Neoplasmen das CRP gleichhoch bleiben oder sogar steigen wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ^{der} Ausfall von CRP bei malignen Prozessen nicht selbst untersucht; es wurden Veröffentlichungen von Yokum und Doerner, Seidel u. Meuter, Mondani, Miehleke sowie Roantree und Rantz, in denen über den CRP-Nachweis bei malignen Prozessen berichtet wird, berücksichtigt.

Zwei unter Osteochondrose eingereihte Patienten lieferten ein positives CRP. Bei beiden konnte der Reaktionsausfall auf akute entzündliche Geschehnisse zurückgeführt werden (Thrombophlebitis und Tonsillitis). Wie bekannt, handelt es sich bei der Osteochondrose um Verbrauchs- bzw. Degenerations-Erscheinungen an den knorpeligen Grund- bzw. Deckplatten der Wirbelkörper mit Sklerosierungsreaktionen der angrenzenden Wirbelspongiosa. Wie bekannt, ist ein positives CRP aus diesen Reaktionen nicht ableitbar. Deshalb kann bei den sonst gefundenen negativen Testresultaten bei Osteochondrose angenommen werden, daß ein nachweisbares CRP mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit bei Osteochondrose auf eine zweite Erkrankung im Sinne der weiter oben genannten hindeutet und zu einer weiteren Durchuntersuchung führen muß.

Unter den schicksalsbedingten Alters- und Degenerationserscheinungen der Wirbelsäule, den Spondylosen, fanden sich ebenfalls zwei Patienten, bei denen der LTT-Test positive Resultate lieferte. Einer dieser Patienten war an einer doppelseitigen basalen Pneumonie erkrankt und lieferte unter anderen Zeichen der Entzündung ein positives CRP, das auf Supracillin negativ wurde. Daß Pneumonien wie alle akuten entzündlichen Prozesse mit dem Auftreten des CRP im Serum einhergehen, wurde schon erwähnt.

Neben den spondylotischen Symptomen fand sich bei dem 2. dieser CRP-positiven Patienten lediglich ein wahrscheinlich allergisches Ekzem an beiden Handrücken. Bei unauffälligem Blutbild und einer BSR von 10/22 wurde, da trotz wiederholter internistischer Durchuntersuchung kein weiterer ätiologischer Faktor für den positiven Latex-CRP-Tropfentest aufgedeckt werden konnte, dieser auf das bestehende Ekzem zurückgeführt. Der anfänglich bestehende 2-fach positive Testausfall wurde 3-fach positiv, als das Ekzem sich ausbreitete und auf das Gesicht übergriff. Es trat eine Leukocytose von 10.000 auf. Nach Behandlung des Ekzems mit Millicorten-Salbe wurde bei Besserung des klinischen Bildes auch das CRP im Serum wieder negativ. Dieser Fall könnte die Dermatologen im Zusammenhang mit dem Nachweis von CRP und der Therapie von Hautkrankheiten interessieren.

Bei den 11 mit dem Latex-Tropfentest untersuchten an Spondylarthritidis ankylopoetica Erkrankten konnte in zwei Fällen ein positives CRP ermittelt werden. Bei diesen Patienten fand sich zwar in einem Fall eine Stomatitis aphthosa bei einer BSR von 11/23 und einer Leukocytose von 10.200, auf die der Testausfall zurückzuführen sein könnte. Bei dem 2. konnte aber die Ursache der positiven CRP-Reaktion und der Senkung von 22/51 nicht abgegrenzt werden. Wie schon bei Besprechung der Latex-RF-Testergebnisse dis-

kutiert, ist man sich über die Ätiologie des Morbus Bechterew noch völlig unklar; deshalb sollen die ermittelten positiven Testergebnisse bei dieser Erkrankung nicht auf banale entzündliche Prozesse zurückgeführt werden. Da in der Literatur noch nicht genügend Vergleichsfälle gefunden werden konnten, soll an dieser Stelle noch nichts Endgültiges über den CRP-Nachweis bei der Spondylarthritis ankylopoetica ausgesagt werden. Es sollen hier nur kurz die von einigen anderen Autoren ermittelten Ergebnisse aufgezeichnet werden. H e u b e r g e r fand in 2 von 3 Fällen ein positives Testresultat, und S c h w a r z beschreibt bei 21 Untersuchungen 20 positive Reaktionen.-

Es bleibt hier zu erforschen, in welchen Stadien der Krankheit der LTT durchgeführt wurde, denn es ist immerhin auffallend, daß sich bei den absolut sicheren, aber schon länger diagnostizierten Krankheitsbildern nur in 2 von 11 (= in 18,1%) Fällen positive Ergebnisse erzielen ließen. Sollte ein beginnender Morbus Bechterew durch ein nachweisbares CRP gekennzeichnet sein, so würde das auf eine entzündliche Genese hinweisen und die ätiologischen Möglichkeiten dieser Krankheit eingrenzen. Wie es zur Diskrepanz zwischen eigenen Ergebnissen und denen von S c h w a r z gekommen ist, ist zur Zeit noch nicht zu übersehen.

E. Zusammenfassung

Es wurden ca. 200 Fälle eines unausgewählten orthopädischen Krankengutes auf den Ausfall des Latex-CRP- und Latex-RF-Tropfentests untersucht, um einen Eindruck von der Spezifität dieser beiden Tests bei Diagnose und Differentialdiagnose der genannten Krankheiten zu ermitteln. Bei den Versuchen wurden standardisierte Seren der Behringwerke verwendet. Bei den untersuchten Patienten wurde die Diagnose nach klinischen Gesichtspunkten erstellt und erst danach die Tests durchgeführt.

Bei den rheumatischen Erkrankungen ergab die echte prim. chron. Polyarthr. in 100 % positive RF-Testresultate. Somit erlaubt der Tropfentest, da er bei der sekundär chron. Polyarthr. negative Ergebnisse liefert, eine Differentialdiagnose innerhalb des rheumatischen Formenkreises.

Sicher diagnostizierte Krankheitsbilder aus der Reihe der spezifischen Entzündungen, der degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen sowie der calcipenischen Osteopathien lieferten stets negative RF-Testergebnisse, vorausgesetzt, daß weder ein Leberschaden noch ein maligner Tumor die Reaktion der Eiweißfraktionen untereinander verschiebt. Bestehen eine Hepatopathie oder ein Neoplasma, so darf der Nachweis des RF nicht als Diagnostikum verwendet werden.

Der Ausfall der CRP-Reaktion darf nur als Indikator für den Aktivitätsgrad eines Krankheitsgeschehens verwertet werden. Der CRP-Nachweis ist nicht spezifisch für entzündliche oder rheumatische Geschehen; er ist gelegentlich ebenfalls positiv bei Herz- und Lungeninfarkten, nach Operationen, bei Neoplasmen sowie bei spezifischen Entzündungen (Osteomyelitis, und Tuberkulose). Eine gewisse Differentialdiagnose besteht bei entzündlichen gegenüber neoplastischen Erkrankungen. Die Titerhöhe des CRP nimmt bei den entzündlichen Manifestationen unter spezifischer Therapie ab, während sie bei Neoplasmen konstant bleibt. Wegen der ungeklärten Aetiologie des Morbus Bechterew wird über den Ausfall der Tests bei diesem Krankheitsbild kein endgültiges Resultat abgegeben.

Als Résumé dieser Arbeit sind folgende Punkte aufzustellen:

- 1.) Der RF-Test ist zur Erhärtung und zur Sicherung der Diagnose der prim. chron. Polyarthr. praktisch verwertbar.
- 2.) Der CRP-Test kann zur Verifizierung eines floriden entzündlichen Prozesses benutzt werden, gleichgültig welcher Art die Entzündung ist (Rheumatismus, Tuberkulose, Osteomyelitis usw.)

- 3.) Der CRP-Test ist als Kriterium für die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen brauchbar, da er wesentlich schneller als die Blutsenkung reagiert und damit die Festlegung einer für den Einzelfall notwendigen therapeutischen Dosis gestattet, die bei ausreichendem therapeutischen Effekt so gering wie möglich gehalten werden kann.
- 4.) Die Durchführung der Tests ist im Verein mit dem klinischen Gesamtbefund bei den erwähnten Erkrankungen besonders dann eine Anregung zu genauester internistischer Durchuntersuchung des Patienten, wenn klinischer Befund und Testausfall nicht übereinstimmen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Anderson, H.C., u. Mc.Carty, M.:
Determination of C-reactive Protein in the Blood
as a Measure of the Activity of the Disease Pro-
cess in Acute Rheumatic Fever.
Amer. J. Med. 8, 445, 1950
2. Bartfeld, H., Mahood, E. u. Hartung, E.F.:
Evaluation in Haemagglutination Tests in the Diag-
nosis of the Rheumatoid Arthritis
Ann. Rheumat. Dis. 17, 83, 1958
3. Daneo, V. und Einaudi, G.:
Ricerche ed osservazioni sull'importanza et sul
significatio della reazione di Waaler-Rose in
rheumatologia
Minerva Med. 45, 714, 1954
4. Dresner, E. u. Thrombley, H.:
The Latex-fixation-reaction on nonrheumatic dis-
eases
New Engl. J. Med. 261, 981, 1959
5. Egghart, P. u. Wiedermann, G.:
Der "Rheumatoid Arthritis Test" zur Diagnose der
primär chronischen Polyarthritits
Wien. Med. Wschr. 109, H.18, 384, 1959
6. Ehrlich, H.:
zit. nach Matzen, P.F.: Lehrbuch der Orthopädie
II, 112, 1959 Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin
7. Feldmann, H.A., Mou, T.W. u. Wadsworth, H.:
The Epidemiology and Serology of Rheumatoid Arthri-
tis
Arch. Intern. Med. 101, 425, 1958
8. Frank, A. u. Schimanski, J.:
Untersuchungen über die Agglutination sensibili-
sierter Hammelerythrocyten durch menschliches
Blutserum bei primär chronischer Polyarthritits
Zs. Rheumaforschg. 12, 80, 1952
9. Frank, A. u. Schimanski, J.:
Vergleichende Untersuchungen über die Agglutina-
tionsreaktion sensibilisierter Hammelblutkörper-
chen und die Anti-Streptolysinreaktion
Zs. Rheumaforschg. 14, 238, 1954

10. Gamp, A. u. Gillissen, G.:
Der Agglutinationstest mit sensibilisierten
Hammelblutkörperchen in der Differentialdiag-
nose rheumatischer Erkrankungen .
Zs. Rheumaforschung 12, 129, 1952
11. Harter, F. u. Dickgiesser, F.:
Die Agglutinationsreaktion mit sensibilisierten
Hammelblutkörperchen bei chronischer Polyarthri-
tis und weiteren Erkrankungen
Dtsch. Arch. Klin. Med. 200, 4202, 1953
12. Dickgiesser, F. u. Harter, F.:
Klinische und serologische Beobachtungen über
die Agglutinationsreaktion mit sensibilisierten
Hammelblutkörperchen
Dtsch. Med. Wschr. 78, 1678, 1953
13. Harter, F.:
Serologische Reaktionen beim Rheumatismus
Zs. Rheumaforschg. 16, 150, 1956
14. Heilmeyer, L. u. Gitter, A.:
Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen 256,
1958 Gustav Fischer, Jena
15. Heuberger, W.:
Das Verhalten des Latextropfentestes (RA-Test),
der C-reaktiven Proteine und der Diphenylamin-
reaktion bei rheumatischen Erkrankungen.
Zs. Rheumaforschg. 19, 116, 1960
16. Hillebrand, O.:
Ist der Latextest ein spezifischer Rheumatest?
Münchn. Med. Wschr. 103, 1514, 1961
17. Houli, J. u. Schaffel, W.:
Der Latextest
Arch. Interamer. Rheumat. 4, 167, 1961
18. Keitel, W. u. Hartung, H.:
Seroreaktionen zur Diagnose und Aktivitätskon-
trolle Rheumatischer Krankheiten
Med.Klin. 56, H.9, 344, 1961
19. Kellgren, J.H. u. Ball, J.:
Clinical significance of the rheumatoid serum
factor
Brit. Med. J. I, 523, 1959
20. Lavicka, J. u. Zavazal, V.:
Zur serologischen Diagnostik der primär chroni-
schen Polyarthritits
Zs. Rheumaforschg. 16, 112, 1956

21. Matzen, P.F.:
Lehrbuch der Orthopädie, II, 111, 1959
Verlag Volk und Gesundheit
22. Miehle, K.:
Fortschritte in der serologischen Rheumadiagnostik. Zs. Rheumaforschg. 17, 362, 1958
23. Miehle, K., Kruppa, K.H. u. Schimanski, J.:
Die serologischen Reaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors
Münchn. Med. Wschr. 102, 382, 1960
24. Miescher, P. u. Vorlaender, K.O.:
Immunopathologie in Klinik und Forschung, 436, 1957
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
25. Mikkelsen, W.M., Duff, J.D., Goodson, L., Coulter, W.H. u. Hertz, C.:
A Comparative study of some recent serologic tests for rheumatoid Arthritis
Ann. Intern. Med. 52, 1051, 1956
26. Mondani, E.:
Studio della proteina C reattiva e della transaminasi glutammico ossalacetica e piruvica nella pratica chirurgica
Arch. Scienz. Med. 109, 203, 1960
27. Müller, W.:
Die Serologie der chronischen Polyarthritiden
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962
28. Müller, W.:
Über die Bedeutung des C-reaktiven Proteins bei der Beurteilung der Aktivität akuter rheumatischer Erkrankungen
Zs. Rheumaforschg. 15, 31, 1956
29. Müller-Eberhard, H.-J.:
Der Rheumafaktor
Dtsch. Med. Wschr. 84, 719, 1959
30. Müller, W., Kleine, N. u. Matthes, H.:
Die Präzipitationsanalyse des C-reaktiven Proteins im Agar-Diffusionstest und seine Lokalisation in der Immunelektrophorese.
Zs. Rheumaforschg. 17, 226, 1958
31. Müller, W. u. Schupp, E.:
Vergleichende Untersuchungen zwischen der Hämagglutinationsreaktion nach Waaler-Rose und dem Latexfixationstest bei rheumatischen Erkrankungen.
Zs. Rheumaforschg. 18, 97, 1959

32. Müller, W. u. Schupp, E.:
Der Latex-Tropfentest (Rheumatoid-Arthritis-Test)
und seine Bedeutung für die Diagnose und Differentialdiagnose chronisch rheumatischer Erkrankungen.
Zs. Rheumaforschg. 18, 378, 1958
33. Pika, R.M., Sulkin, S.E., Coggeshall, H.C.,
Schulze, M.L.:
A Trial of the Latex Fixation Test for Rheumatoid Arthritis
Maer. J. Clinic. Pathol. 30, 28, 1958
34. Plotz, C. u. Singer, J.:
The Latex-Fixation Test
II. Results in rheumatoid arthritis
Amer. J. Med. 21, 893, 1956
35. Popov, V. u. Stanishera, S.:
Erythrocyte Sedimentation Rate, C-Reaktive Protein Determination, Serum Protein Fractions, Fibrinogen Level and Anti-Streptolysin Reaction in 52 Rheumatic Children.
Arch. Dis. Childh. 33, 529, 1958
36. Rheins, M.S., McCoy, F.W., Burrell, R.G. and Buehler, E.V.:
Modifikation of Latex-Fixation Test for the study of Rheumatoid Arthritis.
Journal of Labor. and Clinic. Med. 50, 113, 1957
37. Roantree, R.J. u. Rantz, A.:
Clinical Experience with the C-Reactive Protein Test
Arch. Int. Med. 96, 674, 1955
38. Robecchi, A. u. Daneo, V.:
Observations cliniques et expérimentales sur la réaction de Waaler-Rose en rhumatologie.
Rev. Rhumat. 21, 829, 1954
39. Rothermich, N.O. u. Philips, V.K.:
The serologic diagnosis of rheumatoid arthritis
J. Amer. Med. Assoc. 162, 1999, 1957
40. Schierz, G.:
Zur serologischen Diagnose der primär chronischen Polyarthritis mit dem Hämagglutinations-Inhibitionstest
Zs. Rheumaforschung. 21, 162, 1962

41. Schlegel, B. u. Behrend, T.:
Die klinische Bedeutung der serologischen Reaktionen bei rheumatischen Erkrankungen.
Zs. Rheumaforschg. 16, 182, 1956
42. Schwarz, G.:
Das C-reaktive Protein in der Beurteilung chronisch rheumatischer Erkrankungen
Zs. Rheumaforschg. 16, 238, 1956
43. Seidel, K. u. Reuter, W.:
Ergebnisse der C-reaktiven-Protein-Bestimmungen bei rheumatischen Krankheiten, insbesondere operierten rheumatischen Herzhiehern, und ihre Korrelation zu anderen Serum-Untersuchungsmethoden.
Zs. Rheumaforschg. 21, 79, 1962
44. Seifert, H. und Tichy, H.:
Zur serologischen Differentialdiagnostik einzelner Formen des chronischen Rheumatismus
Zs. Rheumaforschg. 13, 133, 1954
45. Svartz, N.:
zit. aus Richy. H.: Beiträge zur Rheumatologie IV, 124, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1961
46. Svartz, N. u. Schlossmann, K.:
Le facteur hémagglutinant dans le sang des malades souffrant d'arthrite rhumatoïde
Schweiz. Med. Wschr. 83, 782, 1953
47. Tichy, H.:
Beiträge zur Rheumatologie, IV, 141, 1961
Verlag Volk und Gesundheit
48. Thomas, J.W., Robinson. H.S., Gofton, J.P., Stuckey, M. u. Lamont-Havers, R.:
The Latex Fixation Test in Rheumatoid Arthritis
Canad. Med. Assoc. 76, 621, 1957
49. Vest, M. u. Marti, J.:
Über das Auftreten von C-reaktivem Protein und dessen Verhältnis zur Senkungsreaktion, Weltmann-Band und Elektrophorese bei verschiedenen Krankheiten im Kindesalter.
Schweiz. Med. Wschr. I, 782, 1957
50. Voit, K. u. Gamp, A.:
Beurteilung der Aktivität bei der chronischen Polyarthrititis
Zs. Rheumaforschg. 21, 3 1962

51. Wiedermann, G., Egghart, F. u. Braunsteiner, H.:
Der "Periston-Latextest" zur Diagnose rheu-
matischer Erkrankungen
Zs. Rheumaforsch. 17, 4314, 1958
52. Wöhler, F., Müller, W. u. Hoffmann, A.:
Über die Natur des Rheumafaktors
Zs. Rheumaforsch. 19, 85, 1960
53. Yocum, R.S. u. Doerner, A.A.:
A Clinical Evaluation of the C-Reactive Protein
Test
Arch. Intern. Med. 99, 74, 1957
54. Ziff, H., Brown, P., Lospalluto, J., Badin, J.
u. Mc Ewen, C.: Agglutination and Inhibition by
Serum Globulin in the Sensitized Sheep Cell
Agglutination Reaction in Rheumatoid Arthritis.
Amer. J. Med. Vol. XX, 4, 500, 1956
55. Zs. Rheumaforsch. 19, 153, 1960:
Diagnostik Criteria for rheumatoid Arthritis
Ann. Rheumat. Dis. 18, 49, 1959

L e b e n s l a u f

Am 22. November 1937 wurde ich als Sohn des Chirurgen Dr. Hilmar Luther und seiner Ehefrau Ursula, geborenen Strohe, in Berlin geboren.

Nach den vorgeschriebenen vier Volksschul- und neun Oberschuljahren erhielt ich im Februar 1956 das Zeugnis der Reife an der Diesterweg-Oberschule in Berlin (West). Am 6. Juni 1956 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Nach elf Fachsemestern Humanmedizin an den Universitäten Berlin, Freiburg und Innsbruck bestand ich am 5. April 1962 das Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß für ärztliche Prüfung in Berlin.

Seit dem 1. Juni 1962 bin ich als Medizinalassistent tätig.

